

ZUR ERKENNUNG LATENT-DIABETISCHER SITUATIONEN

BEI BIG-BABY-MÜTTERN

(Auswertung von Tolbutamid-Testergebnissen nach dem T_3 -Verfahren)

von

KURT GEORG HERING

1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz
Direktor: Prof. Dr. med. P. Schölmerich

ZUR ERKENNUNG LATENT-DIABETISCHER SITUATIONEN
BEI BIG-BABY-MÜTTERN

(Auswertung von Tolbutamid-Testergebnissen nach dem T₃-Verfahren)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

KURT GEORG HERING

aus Hellenhahn

MAINZ 1967

Dekan: Prof. Dr. med. Diethelm
Referent: Prof. Dr. med. B. Knick
Korreferent: Prof. Dr. med. P. Schölmerich
Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 1967



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung (Problemstellung)	1
--	---

Theoretischer Teil

1. Terminologie der Diabetes-Vorstadien	
a. Prädiabetes	1
b. Latenter und subklinischer Diabetes	3
2. Diabetes und Schwangerschaft	
a. Einfluß der Schwangerschaft auf die Manifestation des Diabetes	4
b. Einteilung der Störungen des Kohlenhydratstoff- wechsels	5
c. Endocrine Belastung	5
- Hypophyse - Schilddrüse - Epithelkörperchen - - Nebennieren -	
d. Einwirkung des Pankreas	7
e. Diabetes und Plasmainsulin	7
f. Einfluß auf den Schwangerschaftsablauf	9

Praktischer Teil

1. Darstellung der Untersuchungskollektive	
Krankengut	11
2. Untersuchungsmethoden	
a. Tolbutamid-Belastungstest	13
1. Diagnostik eines latenten Diabetes	
2. Differenzierung hepatischer und insulinärer Glukose-Toleranzstörungen	
3. Klärung eines Hyperinsulinismus	14
aa. Methodisches Vorgehen beim Test	14
b. Auswertungsverfahren	
aa. Allgemeines über Auswertungsverfahren	15
bb. Unger und Madison, Habicht und Constam	15
cc. T ₃ -Verfahren	15

	Seite
3. Mathematisch-statistische Methodik	16
4. Resultate	18
5. Diskussion	26
6. Zusammenfassung	27
Tabellenanhang	27
Literaturverzeichnis	37

EINLEITUNG

Die Auswirkungen einer diabetischen Stoffwechsellage auf den kindlichen Organismus und die Gefährdung der Mütter sind so schwerwiegend, daß die Forderung nach einer Früherkennung immer stärker in den Vordergrund tritt. Aufgrund erweiterter Kenntnisse über die Vorstadien wurden in der letzten Zeit die Begriffe "Prädiabetes", "latenter" und "subklinischer" Diabetes in die Diabetesforschung eingeführt.

Während die Diagnose "Prädiabetes" nur aufgrund vorangegangener Totgeburten, überschwerer Kinder, Schwangerschaftstoxikosen u. s. w. zu stellen ist, kann man den latenten Diabetes mit verschiedenen Provokationstests nachweisen. Die Früherkennung einer diabetischen Stoffwechsellage ist besonders hinsichtlich der Prognose wichtig. Wird der Diabetes rechtzeitig vor der Manifestation erkannt und einer konsequenten Behandlung zugeführt, ist es möglich, daß er niemals oder nur in leichtem Grade bzw. verzögert zum Ausbruch kommt. Betrachtet man die Komplikationen, die die Schwangerschaft einer Diabetikerin sowohl für die Mutter als auch für das Kind kennzeichnen, so erkennt man die eminente Bedeutung der Provokationstests zur Entdeckung latent-diabetischer Stoffwechsellagen.

Bis heute hat sich noch kein einheitliches Beurteilungsverfahren durchgesetzt. LANGE und KNICK (48, 49) beschrieben in zwei Arbeiten (1964 und 1965) ein neues Auswertungsverfahren und wiesen auf die Möglichkeiten der Trennschärfe bei Testergebnissen von Müttern mit übergewichtigen Kindern (über 4000 g), sogenannten Big-Baby-Müttern, hin.

Die vorliegende Untersuchung soll prüfen, ob das neue Verfahren geeignet ist, bei Big-Baby-Müttern eine "überzufällige Häufung pathologischer Testresultate" nachzuweisen.

THEORETISCHER TEIL

1. TERMINOLOGIE DER DIABETES-VORSTADIEN

a. Prädiabetes

Der Begriff Prädiabetes wurde von JACKSON (38) in die klinische Terminologie eingeführt. Er liegt vor einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels und ist durch keine, wenn auch noch so feine, Untersuchungsmethode erfassbar. FAJANS und CONN (20) nennen ihn den "Status, der von Geburt an bis zu dem Zeitpunkt, an dem er diagnostiziert werden kann, besteht". Die Diag-

nose kann also nur retrospektiv gestellt werden. Es ist aufgefallen, daß viele Mütter von Kindern mit einem Geburtsgewicht von mehr als 4000 g und erhöhter Sterblichkeit der Neugeborenen (DAVEY, JOPLIN und SANTANDER) (14) später einen Diabetes entwickelten. Sie erkannten, daß der Einfluß auf das Geburtsgewicht und die postnatale Sterblichkeit um so größer ist, je kürzer der Zeitraum zwischen Schwangerschaft und Manifestation des Diabetes ist. Die gleichen Beobachtungen wurden von SOLTH (82) gemacht.

OBERDISSE, BLANK und HÜTER (63) stellten neun Gruppen auf, die alle einen Verdacht auf eine Prädiabetes ergeben. Davon bezeichnen sie die beiden ersten als "hochsuspekt", die anderen als "suspekt":

1. Familiäre Belastung
2. Überschwere Neugeborene
3. Totgeburten
4. Frühgeburten
5. Angeborene Mißbildungen
6. Schwangerschaftsgestosen
7. Hydramnion
8. andere endokrine Störungen
9. Glukosurie während der Schwangerschaft.

Sie fanden keinen statistisch gesicherten Unterschied in der Höhe der Belastungskurven zwischen den beiden Merkmalen "hochsuspekt" und "suspekt", so daß wohl die Mitglieder jeder Gruppe in gleicher Weise auf einen "Prädiabetes" verdächtig sind. JACKSON (38) hält auch eine post partum auftretende Adipositas für einen solchen Hinweis.

GOTH (28) entdeckte ein geringes Ansteigen der freien Fettsäuren im Blut, womit vielleicht auch die von MEHNERT (54) erwähnte fragliche Microangiopathia diabetica bei Prädiabetikern zu erklären ist. Nach MIRSKY (57) gibt es eine "primäre Insulininsuffizienz" nur selten, wie z. B. bei subtotaler Pankreatektomie oder einer Zerstörung des Inselzellsystems. Hauptsächlich liege ein "primär vermehrter Bedarf an Insulin" vor, der durch Mehrproduktion gedeckt wird, womit das Gleichgewicht wieder hergestellt wäre. Tatsächlich ist die insulinähnliche Aktivität (ILA) und das immunologisch gemessene Insulin (IMI) im Serum bei solchen Probanden erhöht, die aus oben erwähnten Gründen als Prädiabetiker zu klassifizieren sind (BÜRGEL und Mitarbeiter) (6), (MÜLLER) (61). RENOLD und STEINKE (75) fanden ebenfalls keine Beeinträchtigung der Glukosetoleranz; nach intravenöser Glukosegabe trat lediglich eine verzögerte, nur geringe Steigerung der Insulinaktivität im Blut auf. MEHNERT (54) beschreibt, daß häufig entweder ein erhöhter Insulinspiegel oder ein ver-

mehrter Anteil an Insulinantagonisten oder beides gleichzeitig im Serum vorkommt. Für die Theorie von MIRSKY (57) über den "primär vermehrten Bedarf an Insulin" spricht auch die Beobachtung von JACKSON (39) und anderen Autoren, daß bei manchen Frauen während einer Schwangerschaft eine vorübergehende diabetische Stoffwechsellaage auftritt, die sich nach dem Puerperium wieder vollkommen zurückbildet. Das Inselzellsystem kann die neuerliche Belastung nicht mehr ausgleichen, da es ja bereits durch eine kompensatorische Mehrproduktion ausgelastet ist. Bei einer großen Anzahl von Totgeburten konnte bei der Obduktion eine Hyperplasie der Langerhansschen Inseln festgestellt werden. JACKSON (40) beobachtete 8 Frauen, bei deren totgeborenen Kindern eine Vergrößerung der Langerhansschen Inseln festgestellt wurde, über längere Zeit. 12 davon bekamen nach kürzerer oder längerer Dauer einen Diabetes. Er sieht die Entwicklung folgendermaßen: Bei aufeinanderfolgenden Schwangerschaften wird das Gewicht und die Größe des Kindes immer auffälliger hinsichtlich der diabetischen Stoffwechsellaage. Es kommt zum "klinischen Diabetes mellitus gravidarum", dann zum "latenten Diabetes post partum" und schließlich zum "permanenten klinischen Diabetes".

b. Latenter und subklinischer Diabetes

Für die Charakterisierung des latenten Diabetes findet man im deutschen und im angloamerikanischen Schrifttum verschiedene Bezeichnungen, die etwa als gleichbedeutend anzusehen sind: latent ("latent"), asymptomatisch ("asymptomatic"), mild ("mild"); subklinisch ("subclinical"), ("chemical").

Die von OBERDISSE und Mitarbeitern (63) genannten neun Kriterien gelten auch hier. Der Inselapparat ist aber erschöpft, es kommt zu "sekundären relativen Insuffizienz" (MIRSKY) (57), d.h. die Insulinproduktion reicht aus, fürs normale Leben ein Gleichgewicht des Stoffwechsels zu erhalten. Die Blutzuckerwerte sind normal. Kommt es aber zu einer Belastung wie z.B. einer Schwangerschaft, so reicht die Funktion nicht mehr aus und es treten temporäre Hyperglykaemien auf (CONSTAM) (10). Ein latenter Diabetes bietet normalerweise keine offensichtlichen Symptome; durch ganz bestimmte Labormethoden kann aber eine Diagnose gestellt werden (FAJANS und CONN) (20). Häufig tritt nach kohlenhydratreicher Kost eine pathologische Hyperglykaemie auf, immer kann man nach Glukosebelastung eine Hyperglykaemie und einen verzögerten Blutzuckerabfall beobachten. Der Insulinspiegel ist oft erhöht, der Anteil an Insulinantagonisten manchmal vermehrt (MEHNERT) (54). Die Insulinaktivität steigt nach Belastung langsamer als beim Gesunden an, erreicht aber nach einer Latenzzeit viel höhere Werte (BÜRGEL und Mitarbeiter) (6). Die freien Fettsäuren im Serum sind erhöht, es besteht eine Hy-

perlipaemie (GOTH) (28), was mit RANGLES (74) Hypothese übereinstimmt, daß Störungen im Lipid-Haushalt die ersten Anzeichen eines Diabetes sind. Auch die von MEHNERT (54) gelegentlich gefundene Microangiopathia diabetica wird so erklärt.

Für den subklinischen Diabetes bestehen im allgemeinen dieselben Kriterien.

2. DIABETES UND SCHWANGERSCHAFT

a. Einfluß der Schwangerschaft auf die Manifestation des Diabetes.

Während einer Schwangerschaft ist die Zuckertoleranz im allgemeinen herabgesetzt. FRIEDBERG (25) fand bei 10-15% aller Graviden Spuren von Traubenzucker im Urin. Die diabetogene Wirkung der Schwangerschaft wird von den verschiedensten Autoren bestätigt (PYKE) (72), (MURPHY) (62), (FITZGERALD und Mitarbeiter) (21). Prädiabetische und latent-diabetische Stoffwechsellagen können zum manifesten Diabetes ausarten. Bei verheirateten Frauen tritt ein Diabetes häufiger auf als bei ledigen, die Zahl nimmt mit steigender Parität zu (JOSLIN) (43). Nach PYKE (72) erkrankten Frauen mit 5 Kindern dreimal häufiger als kinderlose; MURPHY (62) berichtet, daß 50% der Mütter mit 10 oder mehr Kindern zuckerkrank sind. JACKSON (39) findet einen signifikanten Einfluß auf die Manifestation eines Diabetes ab 6 Kindern, vor allem aber eine wesentlich höhere Rate an Erkrankungen bei den Frauen aller Geburtsgruppen als bei Männern, die ihnen altersmäßig entsprechen.

Schon während der Schwangerschaft einer stoffwechselgesunden Frau kommt es zu einer Änderung der Stoffwechselwirkung des Insulins. BURT (7) konnte eine verminderte Wirksamkeit des Insulins in der 36.-40. Schwangerschaftswoche bei nicht zuckerkranken Frauen beobachten. Der gesunde Organismus reagiert darauf mit vermehrter Insulinbildung, um diese Diskrepanz auszugleichen. So konnten denn auch SPELLACY und GOTZ (83) einen erhöhten Insulinspiegel bei nicht zuckerkranken Schwangeren im Blut feststellen. HELLMANN (31) fand eine vermehrte Granulierung und eine Hyperplasie des B-Zellsystems. Tierexperimentell wurde von HOET und LUKENS (34) nachgewiesen, daß man bei einem schwangeren Kaninchen mit 25 mg Alloxan pro kg Körpergewicht einen Diabetes erzeugen kann, während dies beim nicht schwangeren nicht möglich ist.

FREINKEL (23) wies auf den enormen Einfluß des Foeten auf den mütterlichen Hormonhaushalt hin.

b. Einteilung der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

Zwei Wirkungsgruppen sind nach HOFF (35) für die Funktion des Kohlenhydratstoffwechsels verantwortlich. Einmal die "insuläre", die aus den B-Zellen der Langerhansschen Inseln und dem Parasympathikus besteht, zum anderen die "kontrainsuläre", die sich aus der Hypophyse, den Nebennieren, der Thyreoidea, den A-Zellen der Langerhansschen Inseln und dem Sympathikus zusammensetzt. Das Versagen der einen oder anderen Gruppe ergibt die konträren Erscheinungen einmal des insulären Diabetes und zum zweiten den Hyperinsulinismus bei Insulomen und Inselhypertrophie. Dazwischen finden sich die verschiedensten Zwischengruppen, die natürlich nicht klar voneinander zu trennen sind, sondern die mannigfaltigsten Übergänge zeigen. Der insuläre Diabetes mit gesteigerter hypophysärer, thyreoidaler oder nervöser Funktion zeichnet sich aus durch Hyperglykaemie und Glukosurie. Bei Akromegalie, bestimmten Nebennierentumoren, Basedow, Paragangliom und Cushing haben wir ebenfalls das Bild eines Diabetes mit Glukosurie, bedingt durch ein Überwiegen der kontrainsulären Gruppe. Gleichzeitige Steigerung oder Verminderung der beiden konträren Wirkungsmechanismen bedingen ein Gleichgewicht in der Stoffwechsellage, die aber wohl als latent-diabetisch zu bezeichnen ist. Hypoglykaemien treten auf bei Wirkungshemmung der kontrainsulären Gruppe, wie es z. B. bei Hypophysenunterfunktion, Addison, Myxödem, Insulomen und Inselhypertrophie der Fall ist.

c. Endokrine Belastung

Das gesamte endokrine System erfährt schon in der normalen Schwangerschaft eine Veränderung:

- aa. Der Vorderlappen der Hypophyse nimmt an Größe zu, die Hauptzellen vergrößern und vermehren sich, so daß man von "Schwangerschaftszellen" spricht. Es kommt zu einer vermehrten Bildung von Wachstumshormon.
- bb. Bei der Schilddrüse wird eine Gewichtszunahme von durchschnittlich 15-40 g festgestellt (MARTIUS) (52). Ein anscheinend für die Gravidität spezifisches Kolloid wird vermehrt eingelagert, was eine erhöhte innersekretorische Tätigkeit und damit eine Grundumsatzsteigerung zur Folge hat.
- cc. Die Epithelkörperchen werden hyperplastisch und steigern ihre Funktion, dadurch kommt es zur Hypocalcaemie.

- dd. Bei den Nebennieren hypertrophiert ganz besonders die Rinde und zwar hauptsächlich die Zona fascicularis unter Anreicherung von Lipoiden. Ob die verstärkt auftretende Pigmentierung ebenfalls mit den Nebennieren in Verbindung gebracht werden kann, ist noch nicht sicher; jedenfalls ist es das gleiche Pigment wie beim Morbus Addison.

Bei pathologischen Schwangerschaften ist natürlich nicht mit einem harmonischen Ineinandergreifen der Stoffwechselvorgänge zu rechnen. Die diabetogene Eigenschaft des Wachstumshormons wurde bei gesunden Tieren von CAMPBELL und Mitarbeitern (8) und von COTES und Mitarbeitern (11), beim Menschen durch LUFT und Mitarbeiter (50) und PEARSON und Mitarbeiter (67) nachgewiesen. Von EHRlich und Randle (18) wurden besonders die Werte des Wachstumshormons bei graviden Diabetikerinnen und Stoffwechselgesunden überprüft. Bei 5 von 8 zuckerkranken Frauen fanden sie erhöhte Werte, während 36 nicht zuckerkrank alle im Normalbereich lagen.

Eine Schilddrüseninsuffizienz führt oft zu gleichen Schwangerschaftsergebnissen wie eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, nämlich zu überschweren Kindern, Mißbildungen, Totgeburten usw. Unter Thyreoidinbehandlung verschlechterte sich die Glukose-Toleranz noch mehr, nach Insulingabe verbesserte sie sich (HOET, HOET, GOMMERS und TREMOUVEUX-WATTIEZ) (33). Die Autoren vermuten einen engen Zusammenhang zwischen Prädiabetes, Hypothyreose und Vitamin-A-Stoffwechselstörungen. Diabetes und Hypothyreose zeigen in dieser Hinsicht ein gemeinsames Symptom: sie können Carotin nicht in Vitamin A spalten, so daß es zu Mangelerscheinungen kommt.

Über die Funktion der Placenta gibt am ehesten der Oestrogenspiegel eine Auskunft. Da 90% des Oestrogens mit dem Östriol erfaßt werden, benutzt man dieses zur Bestimmung. Die Normalwerte liegen in den letzten 3-4 Schwangerschaftswochen bei 20-30 mg (RUST) (77). KYLE (47) berichtet, daß er kein Kind verloren hat bei einem Ausscheidungswert von 12 mg oder mehr Östriol im 24-Stunden-Urin der Mütter, keines lebte länger als 48 Stunden im Uterus bei Werten von 4 mg und darunter.

Zwischen dem Oestrogenspiegel und dem Auftreten des Cortisols bestehen enge Zusammenhänge. DAUGHADAY und Mitarbeiter (15) glauben, daß das Vorhandensein von Cortisol letztlich davon abhängig ist. Erstaunlich ist, daß trotz des vermehrten Vorkommens von Cortisol im Urin keine vermehrte Ausscheidung freier oder konjugierter Abbauprodukte erfolgt (COHEN und Mitarbeiter) (9), (MARTIN und Mitarbeiter) (51). Dafür wird eine verstärkte Bindung an ein schwangerschaftsspezifisches Globulin des Plasmas (DOE und Mitarbeiter) (17), (MILLS und Mitarbeiter) (56), (PETERSON und Mitarbeiter) (70) oder

an ein vom Oestrogen gebildetes Protein (DAUGHADAY und Mitarbeiter) (15) verantwortlich gemacht. Die Beobachtungen von BAYLISS (2), PETERSON (70) und MILLS (56) an Schwangeren, aber auch an Nichtgraviden ohne Anzeichen von Hypercortizismus, daß nach Oestrogenbehandlung höhere Cortisolwerte im Plasma zu finden sind, würden dies bestätigen. Unter einer Oestrogentherapie erhöhten sich sowohl bei nichtschwangeren Frauen als auch bei Männern (DOE und Mitarbeiter) (17), (PETERSON und Mitarbeiter) (70) Steroidspiegel und Cortisol-Bindungsvermögen, Erscheinungen, die auch im letzten Drittel einer Schwangerschaft auftreten.

d. Einwirkung des Pankreas

Die Einwirkung des Pankreas auf die Pathogenese des Diabetes ist ohne weiteres gegeben. Während aber noch vor Jahren der Diabetes als primäre Pankreaskrankheit galt, werden heute auch andere Faktoren berücksichtigt und in den Vordergrund gestellt. Mit Sicherheit treten jedoch Diabetesformen auf, die hauptsächlich oder sogar vollständig vom Pankreas ausgehen. So kann man bei allen schweren organischen Pankreaskrankheiten wie z.B. Pankreasatrophie, -nekrose, -zirrhose, Tumor des Pankreaskopfes, bei partieller Pankreatitis in vielen Fällen einen Diabetes beobachten. Bei einzelnen Diabetesfällen kommt es parallel zu Erscheinungen einer Pankreatitis zur Verschlechterung des Diabetes (HOFF) (35).

e. Diabetes und Plasmainsulin

In biologischen Tests kann man die Plasmainsulinaktivität (ILA+ und IMI++) messen. Dabei fällt auf, daß sie nicht einheitlicher Natur ist und nicht mit dem kristallin gewonnenen Insulin identisch ist (MOLONEY und COVAL)(60), (YALOW und BERSON) (95, 94). Auf die Insulinbestimmungsmethoden soll hier nicht eingegangen werden.

Anhand des Fettgewebe- und Diaphragmatests kann man unterscheiden zwischen gebundenem und freiem Insulin (MÜLLER) (61), d.h. gebundenes Insulin wirkt nur im Fettgewebe, freies ist ebenso am Diaphragma wirksam. Die immunologisch gemessene Insulinaktivität (IMI) wird danach beurteilt, ob sie durch Insulin-Antiserum neutralisiert oder nicht neutralisiert wird. Im ersten Fall spricht man von "typischem" (SAMAAN und Mitarbeiter) (79) oder "unterdrücktem" (FROESCH und Mitarbeiter) (26) Insulin, im zweiten von "atypischem" (SAMAAN und Mitarbeiter) (79) oder "nicht unterdrücktem" (FROESCH und Mitarbeiter) (27) Insulin.

+ = Insulin-like activity; ++ = immunologisch meßbares Insulin

Vergleicht man die absoluten Werte verschiedener Prüfmethoden, so erkennt man, daß die radioimmunologische Methode mit I-131-markiertem Insulin die niedrigsten Werte ergibt. Die am Diaphragma der Ratte gemessenen dürften die höchsten sein (SELTZER und Mitarbeiter) (81), (VALLANCE-OWEN und Mitarbeiter) (92). Es wird in zunehmenden Maße angenommen, daß mit der radioimmunologischen Methode das biologisch aktive Insulin gemessen wird. Die verschiedenen Formen des radioimmunologisch nicht reagierenden Insulins dürften in vivo als inaktiv anzusehen sein (BERSON und YALOW) (3).

Identisch mit den Bezeichnungen gebundenes und freies Insulin sind die Ausdrücke inaktiver und aktiver Komplex. Diese beiden Komplexe stehen in einem gewissen Verhältnis zueinander, sowohl bei Diabetikern als auch bei Gesunden. Während sich aber nach Glukosegabe bei Stoffwechselgesunden das Verhältnis ändert und das aktive Insulin überwiegt, unterbleibt bei Diabetikern diese Reaktion. Die von ANTONIADES und Mitarbeitern (1) vertretene Ansicht, daß Insulin bei Diabetikern vorwiegend als inaktiver Komplex vorliegt, würde dies in gewisser Hinsicht bestätigen. Papierelektrophoretisch erkennt man eine unterschiedliche Verteilung in den Serum-Protein-Fractionen bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden.

Diese Ansichten sind aber sehr umstritten. In immer größerem Maße tritt die Rolle von Insulinantagonisten in den Vordergrund (BERSON und YALOW) (3). VALLANCE-OWEN und Mitarbeiter (91) beobachteten 1955, daß Insulin, das dem Plasma insulinbehandelter diabetischer Patienten zugesetzt wurde, keinen oder nur einen geringen Effekt am Rattendiaphragma zeigte, während beim Versuch mit Plasma Stoffwechselgesunder die erwartete Wirkung eintrat. BERSON und Mitarbeiter (4) stellten zur gleichen Zeit im Plasma insulinbehandelter Patienten Antikörper fest, die man somit in diesem Falle für den Insulinantagonismus verantwortlich machen könnte. VALLANCE-OWEN und Mitarbeiter (90) konnten aber später im Plasma von pankreatektomierten Ratten Antagonisten unter Bedingungen nachweisen, bei denen kaum Antikörper zu erwarten waren. Sie konnten die Globulinfractionen als Träger ausschließen. Somit rückte das Albumin in den Mittelpunkt der Forschung; man bezeichnete die Antagonisten als "Synalbumin-Antagonisten" (VALLANCE-OWEN) (88).

In Konzentrationen von 3, 5 - 5, 5% hemmt das Albumin in vitro die Insulinwirkung sowohl bei normalem als auch bei diabetischem Untersuchungsgut (VALLANCE-OWEN und Mitarbeiter) (89). Aufgrund verschiedenster Forschungen wurde dann auch die verstärkte antagonistische Wirkung des Albumins von Diabetikern, Prädiabetikern (Frauen, die während der Schwangerschaft eine pathologische Glukose-Toleranz aufwiesen) und Probanden mit familiärer diabetischer Belastung nachgewiesen. VALLANCE-OWEN (88) deutet an, daß

der "Synalbumin-Antagonist" bei familiärer Belastung vererbbar ist und evtl. als genetisches Merkmal gelten kann. Weiterhin wird gesagt, daß sowohl Stoffwechselgesunde als auch -kranke, die letzteren in wesentlich höherem Maße, diesen antagonistischen Effekt aufweisen. Während beim Gesunden durch ausreichende Insulinmengen die antagonistische Aktivität jedoch unterdrückt werden kann, ist dies beim Diabetiker nicht der Fall.

Über das Verhalten der Seruminsulinaktivität bei Diabetes wurde zuerst von BORNSTEIN und LAWRENCE (5) berichtet. Unbehandelte Diabetiker, sowohl vom jugendlichen als auch vom erwachsenen Typus, zeigen normale oder leicht erhöhte Werte (FROESCH und Mitarbeiter) (26), (HALES und RANDLE) (30); im diabetischen Coma ist eine Insulinaktivität im Serum meistens überhaupt nicht zu messen. Vergleicht man die Werte der ILA mit dem Blutzuckerwert, so haben Diabetiker eine wesentlich tiefere Insulinaktivität als Gesunde. Bei Glukosebelastung verhält sich beim Stoffwechselgesunden die ILA parallel zum Blutzucker, beim Diabetiker spricht sie kaum oder nur ungenügend darauf an (HALES und RANDLE) (30).

Aus dem Verhalten der Insulinaktivität kann man nach neueren Forschungen auf einen Prädiabetes oder einen latenten Diabetes schließen. RUEDI und Mitarbeiter (76) fanden im Nüchternserum einer auf Prädiabetes verdächtigen Patientengruppe leicht erhöhte Werte der ILA. Das würde darauf hinweisen, daß vor der Manifestation des Diabetes eine Insulinüberproduktion besteht, die allmählich zur Insuffizienz des Inselapparates führt (BÜRGI und Mitarbeiter) (6), (MIRSKY) (57). Prädiabetiker und latente Diabetiker geben unter Glukosebelastung ganz charakteristische Werte: nach langsamem Anstieg der Insulinaktivität werden nach einer gewissen Latenzzeit wesentlich höhere Werte als beim Normalen erreicht (RUEDI und Mitarbeiter) (76), (YALOW und BERSON) (95), (BÜRGI und Mitarbeiter) (6).

Vielleicht ermöglicht die Bestimmung der ILA und der IMI einmal eine sichere Frühdiagnostik von Prädiabetes und latentem Diabetes.

f. Einfluß auf den Schwangerschaftsablauf

Die Schwangerschaft der diabetischen Mutter gefährdet in allen Phasen das Leben des Kindes. Die wichtigsten Ursachen sind:

1. ein schlecht eingestellter Diabetes.

In der ersten Hälfte der Schwangerschaft ist der hypoglykämische Schock eine besondere Gefahr, in der zweiten ist es die Ketoacidose bzw. das Coma diabeticum (MAYER und CAMARA) (53).

2. die Veränderungen der Gefäße, die parallel mit dem Alter des Diabetes verlaufen.
Bei verschieden lang andauerndem Diabetes vom leichten bis zum schwersten Grade traten Schwankungen in der Sterblichkeit der Kinder (Durchschnittsterblichkeit 30%) von 0% bei leichtem bis zu 52% bei einem Diabetes, der länger als 10 Jahre bestanden hatte, auf. Kamen noch Veränderungen der Retina oder Gefäßsklerose der unteren Extremitäten hinzu, so erhöhte sich die Zahl auf 90-100% (JOSLIN) (43).
3. Schwangerschaftstoxikosen.
Die diabetischen Mütter zeigen eine besondere Neigung zu vermehrt auftretenden Toxikosen, zu Pfropfgestosen, Hydramnion und intrauterinem Fruchttod (RUST) (77).

Die bestehenden Stoffwechselstörungen führen zum Bild der Embryopathia diabetica. Je nach dem Zeitpunkt, an dem die Schädigung eintritt, unterscheidet man zwischen

1. Embryopathia diabetica und
2. Fetopathia diabetica.

1. Führendes Leitsymptom sind die Mißbildungen; Herzmißbildungen scheinen vorzuherrschen (WILLI) (93). Die Zahl der mißgebildeten lebensfähigen Kinder beträgt etwa 10%. Die Kinder sind ödematös, haben dicke aufgetriebene Backen, die Augen verschwinden in den Ödemen, die Farbe ist "tomatenrotartig" (MAYER und CAMARA) (53), der Haarwuchs ist üppig (WILLI) (93). Meist sind sie anfangs gesund, dann treten aber Atemstörungen, Krämpfe und zunehmende Zyanose auf.

Ob die Hyper- oder die Hypoglykaemie der auslösende Faktor ist, wird unterschiedlich beurteilt. WILLI (93) erwähnt einen Fall, bei dem die Mutter im 2. Schwangerschaftsmonat einen Suizidversuch mit Insulin machte, der mit schwerem hypoglykaemischem Coma verbunden war. In diesem Fall dürfte die Hypoglykaemie die Ursache der Mißbildungen des Kindes gewesen sein. Mayer und Camara (53) stellen die Hyperglykaemie in den Mittelpunkt der Pathogenese. Auch Osler und Pedersen (66) führten die Hyperglykaemie als Ursache für die Übergröße und das pastöse Aussehen der Kinder an. Sicher ist jedenfalls, daß die Hyperglykaemie der Mutter den Stoffwechsel des Kindes stark beeinflußt, besonders im letzten Trimenon der Schwangerschaft. Das Kind reagiert auf den Diabetes der Mutter mit einer Gleichgewichtsstörung seines gesamten endokrinen Systems. Es kommt zur Unterfunktion der Schilddrüse, der Nebenniere, der Nebenschilddrüse und einer Überfunktion des Pankreas, zum Hyperinsulinismus (Mayer und Camara) (53). Dadurch wird auch die Ödembildung erklärt, da eine endokrinologische Störung eine Störung des Salz-Wasser-Haushaltes nach sich zieht (Hoff) (35). Zusätzlich

kommt es durch die gesteigerte Insulinproduktion zur verstärkten Glykogensynthese und damit zur -speicherung, die ebenfalls eine vermehrte intrazelluläre Wassereinlagerung bedingt (TORESO) (85). Außerdem spielen bei der Entstehung der Ödeme auch die Nieren, sowie kardiovaskuläre und hormonale Faktoren eine Rolle (OSLER) (64, 65).

2. Für die Fetopathia diabetica dürfte im wesentlichen der gleiche Mechanismus anzunehmen sein. Solche Kinder sterben meist schon intrauterin ab und werden mazeriert geboren. GELLIS und HSIA (27) weisen auf das gehäufte Auftreten von tödlichen Mißbildungen bei diesen Kindern hin.

Alle diese Erscheinungen können auch bei Müttern ohne manifesten Diabetes auftreten; sie weisen auf einen Prädiabetes oder einen latenten Diabetes hin (WILLI) (93).

PRAKTISCHER TEIL

1. DARSTELLUNG DER UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIVE

Krankengut

Untersucht wurden insgesamt 109 Patientinnen. Davon waren 63 Mütter von Kindern mit einem Geburtsgewicht, das über 4000 g lag. Von diesen 63 waren 44 Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g, 19 Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g.

Es war sehr schwer, ein geeignetes Vergleichskollektiv zu gewinnen. Ursprünglich war beabsichtigt, zum Vergleich Mütter im selben Alter, ohne familiäre Belastung, mit einem Tolbutamid-Test in etwa gleichem Zeitraum nach der letzten Entbindung wie bei den Big-Baby-Müttern zu untersuchen. Außerdem sollte das Geburtsgewicht der Kinder unter 4000 g liegen, sowohl bei der letzteren als auch bei evtl. vorausgegangenen Entbindungen.

Dies ließ sich aber anhand des vorhandenen Untersuchungsmaterials nicht realisieren; man mußte von Frauen gleichen Alters ohne bekannte familiäre Belastung ausgehen, bei denen aber über evtl. Entbindungen keine Informationen vorhanden waren. Es mußte also offen bleiben, ob diese Frauen überhaupt nicht entbunden hatten oder ob sie - im Falle einer Entbindung - Kinder unter oder über 4000 g geboren hatten. Bei diesen Personen wurden aus wissenschaftlichen Gründen, zum Teil im Rahmen anderer Arbeiten (Vergleichskollektiv bei Familienuntersuchungen) Tolbutamid-Tests durchgeführt. Lediglich bei 7 von uns selbst untersuchten Frauen konnten wir ermitteln, daß das Geburtsgewicht des Kindes bei der letzten Entbindung unter 4000 g lag.

Es ergaben sich folgende Gruppen:

- I. Big-Baby-Mütter
 1. Big-Baby-Mütter insgesamt (63)
 - 1, 1. Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g (44)
 - 1, 2. Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g (19)
- II. Vergleichskollektiv (ohne familiäre Belastung)
 2. Kontrollfälle (Frauen vergleichbaren Alters ohne manifesten Diabetes) (46)
 - 2, 1. Kontrollfälle ohne Information über evtl. Entbindungen (39)
 - 2, 2. Kontrollfälle mit Angaben über Geburtsgewicht der Kinder (unter 4000 g) bei letzter Entbindung (7).

Bei der Erfassung wurde darauf geachtet, daß in den einzelnen Altersstufen der beiden Vergleichsgruppen (20-29 Jahre, 30-39 J., 40 und mehr J.) in etwa die gleiche Anzahl Patientinnen vorhanden waren (s. Tab. 1).

Alter	Big-Baby-Mütter	Kontrollfälle	Summe
20 - 29	21	19	40
30 - 39	35	14	49
40 und mehr	7	13	20
Summe	63	46	109

Tab. 1: Verteilung der beiden Vergleichsgruppen in die einzelnen Altersstufen.

Tabelle 1 zeigt, daß kein wesentlicher Unterschied besteht, wenn auch ein gewisses Überwiegen der älteren Fälle in der Kontrollgruppe auffällt, das allerdings statistisch nicht gesichert ist. Nach Arbeiten von v. KLITZING (45) und EWALD (19) ist bekannt, daß mit zunehmendem Alter die Tolbutamid-Test-Resultate (T_3 -Werte) größer werden (d. h. sie verändern sich vom Negativen zum Positiven hin). Das Überwiegen der älteren Fälle in der Kontrollgruppe könnte sich also dahin auswirken, daß tatsächlich bestehende T_3 -Unterschiede zwischen Big-Baby-Müttern und Kontrollfällen nicht so deutlich nachweisbar werden, wie dies bei völliger Altersgleichheit der Fall wäre (s. Abb. 1).

2. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

a. Tolbutamid-Belastungstest

Mit der Entdeckung der Sulfonylharnstoffderivate hatte man zum ersten Mal ein orales Antidiabetikum mit geringer Toxizität und geringen allergischen Nebenerscheinungen zu Hand. Die zwei gebräuchlichsten sind:

1. das Carbutamid (BZ 55). Es ist ein N₁-Sulfanilyl-N₂-butylcarbamid, die handelsüblichen Präparate sind Nadisan, Invenol und Oranil.
2. das Tolbutamid (D860), ein N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N-butylcarbamid. Im Handel sind Rastinon, Artosin, Orabet und Orinase zu haben.

Auf die Therapiemöglichkeiten soll hier nicht eingegangen werden.

Man erkannte bald, daß für die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffderivate ein zwar insuffizientes, aber trotzdem noch zu stimulierendes Inselsystem vorhanden sein muß, da durch die Sulfonylharnstoffe die Insulinsekretion der Bauchspeicheldrüse angeregt wird. So sprachen sie bei partieller Pankreatomie sehr gut an, während sie bei Zerstörung des Pankreas z.B. durch ein Carcinom keine Wirkung zeigten.

Um einen Therapieerfolg schon frühzeitig erkennen zu können, versuchte man schon sehr bald, den Blutzuckerabfall nach einmaliger Sulfonylharnstoffgabe mit dem später erwarteten Ergebnis zu vergleichen. Hierzu wurde eine einmalige Gabe von 3,0 g D 860 oder BZ 55 verabreicht (MIRSKY, DIENGOTT und DOLGER) (58), (PFEIFFER und Mitarbeiter) (71), (HUNT und Mitarbeiter) (37), (SACHSSE) (78), (MEHNERT und MARBLE) (55). Da durch die individuell unterschiedliche Resorption der Tabletten ein wesentlicher Unsicherheitsfaktor die wissenschaftliche Auswertung beeinträchtigte, griff man schließlich zu intravenösen Tests und zwar zunächst zum BZ 55, das jedoch heute fast gänzlich von D 860 abgelöst worden ist.

Der Wert des Tolbutamid-Testes liegt nicht allein in der kurzen Durchführungsdauer (30-60 min) und der geringen Zahl der Blutentnahmen, sondern vor allem in seiner diagnostischen Spezifität. So können andere Faktoren wie Leberschäden oder Störungen des endokrinen Systems die Testergebnisse kaum beeinflussen (KAPLAN) (44), (MEHNERT und Mitarbeiter) (55) und (CREUTZFELDT) (12). MEHNERT und Mitarbeiter (55) zweifeln die Richtigkeit des Resultates bei niedrigen Blutzuckerausgangswerten an. LANGE und KNICK (48,49) konnten dagegen bei einer Überprüfung mit einem neuen Trennmaß (s. weiter unten) eine vollständige Trennung erreichen, obwohl unter den Gesunden des Untersuchungskollektivs sechs Fälle mit einem Blutzuckerausgangswert unter 60 mg% waren.

Besonderen Wert hat der Tolbutamid-Test 1. zur Diagnose eines latenten Diabetes, 2. zur Differenzierung hepatischer und insulinärer Glukose-Toleranz-Störungen und 3. zur Klärung eines Hyperinsulinismus.

1. Da während und auch kurze Zeit nach der Schwangerschaft die Nierenschwelle für Glukose gesenkt ist, könnte der Glukose-Toleranz-Test die tatsächliche Situation nicht eindeutig genug darstellen. Der Tolbutamid-Test dagegen beschränkt sich allein auf die Funktion des Inselzellsystems.
2. Bei chronischen Lebererkrankungen kommt es gelegentlich nach Glukosebelastung zu erheblichen Hyperglykaemien, ohne daß ein Diabetes mellitus vorliegt. Hier hat der Tolbutamid-Test differential-diagnostische Bedeutung, da es im Gegensatz zur Glukosebelastung, die bei hepatischer Toleranzstörung im allgemeinen diabetische Werte zeigt, beim Tolbutamid-Test zu einer initialen Blutzuckersenkung kommt, wie sie für einen Nichtdiabetiker typisch ist (RANDIG) (73), (CREUTZFELDT) (12), (MEHNERT und Mitarbeiter) (55). CREUTZFELDT (12) führte dies daraufhin zurück, daß noch genügend Insulin in den Pankreasinseln mobilisiert werden kann.
3. Der Hyperinsulinismus besitzt in der Hypoglykaemie ein zentrales Symptom; einmal kommt es über das autonome Nervensystem, zum anderen durch einen hepatischen Defekt zu häufigen hypoglykaemischen Blutzuckerwerten (HOFF) (35). Davon muß ein organischer Hyperinsulinismus unterschieden werden, der bei Insulompatienten auftritt. CREUTZFELDT und SÖLING (13) beschrieben eine charakteristische hypoglykaemische Reaktion, die zur Diagnostik herangezogen werden kann.

aa. Methodisches Vorgehen beim Test

Man verabreicht nach einer Nüchternblutzuckerbestimmung 20 ml einer handelsüblichen 5%igen Tolbutamid-Lösung intravenös. Das entspricht 1 g Tolbutamid. Anschließend werden weitere Blutzuckerkontrollen vorgenommen. UNGER und MADISON (86, 87) empfahlen Blutentnahmen nach 20, 30, 40 und 60 Minuten. Andere Autoren legen Wert auf den 20- und 30-Minutenwert (DITTMAR und MEHNERT) (16) oder auf den 40-Minutenwert (PFEIFFER und Mitarbeiter) (71) nach der Injektion. STRAUTZENBERG (84) und JAHNKE (41) fordern eine Verlängerung des Tests auf 180 Minuten.

Unsere Blutzuckerkontrollen wurden nach 20, 30, 40 und 60 Minuten entnommen. Der Blutzuckernachweis wurde mit der enzymatischen Methode (PDO/GÖD) nach HUGGET und NIXON (36) durchgeführt. Wir verwandten eine Testkombination der Firma Boehringer & Söhne, Mannheim.

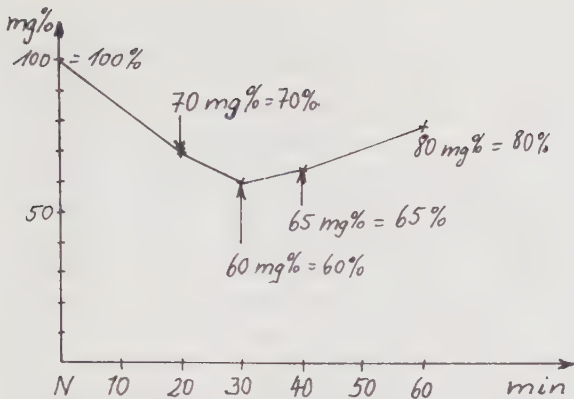


Abb.1: Relative Blutzuckerwerte. Der Nüchternwert (im Beispiel 100 mg%) wird mit 100% als Beziehungspunkt genommen.

Zum zweiten wurde der Abfall der Blutzuckerwerte vom Nüchternwert errechnet. Bei gleichen Werten wie oben ergäbe dies folgendes Bild:

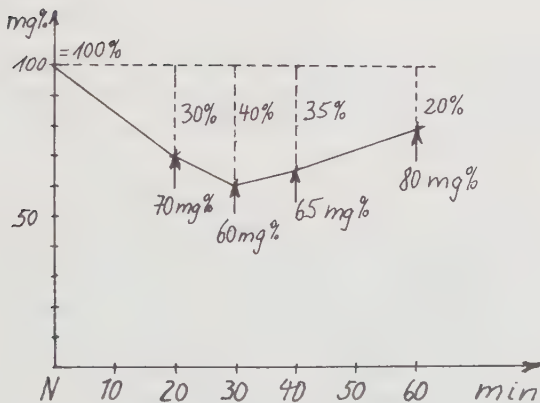


Abb.2: Abfall der Blutzuckerwerte vom Nüchternwert (N) (im Beispiel 100 mg%), der mit 100% als Beziehungspunkt gilt.

b. Auswertungsverfahren

aa. Allgemeines über Auswertungsverfahren

Die gewonnenen Blutzuckerwerte werden in gleicher Weise wie bei Glukosebelastungen als Kurven dargestellt. Während aber bei einem manifesten Diabetes der erhöhte Nüchternblutzucker als Kriterium ausreicht, muß man bei einer latent-diabetischen Stoffwechsellaage andere Gesichtspunkte zur Beurteilung heranziehen. Wichtig ist vor allem der Blutzuckerabfall vom Nüchternwert nach einer bestimmten Zeit. Da die Streuung der individuellen Nüchternwerte so ausgeprägt ist, daß man eine allgemein gültige Aussage nicht ohne weiteres machen konnte, bezog man alle Werte prozentual auf den Nüchternblutzuckerwert, der immer mit 100% als Bezugspunkt gilt. Es wurden zwei Arten der Darstellung bevorzugt: zum einen berechnete man die relativen Blutzuckerwerte. Ist z. B. der Nüchternwert gleich 100 mg%, der 20, 30, 40 und 60-Minutenwert 70, 60, 65 und 80 mg%, dann erhalte ich folgendes Ergebnis: s. Abb. 2.

bb. Unger und Madison, Habicht und Constam

Von den zahlreichen Bewertungsverfahren haben eigentlich bis heute nur die von UNGER und MADISON (86, 87) und von HABICHT und CONSTAM (29) Bedeutung erlangt.

UNGER und MADISON (86, 87) messen dem 20- und 30-Minutenwert besondere Bedeutung bei. Sie setzten diese Meßwerte jeweils ins Verhältnis zum Nüchternwert.

HABICHT und CONSTAM (29) bildeten die Differenz zwischen dem 60- und 40-Minutenwert und dem Zeitpunkt des niedrigsten Blutzuckerspiegels und setzten sie ebenfalls ins Verhältnis zum Nüchternwert.

cc. T₃-Verfahren

LANGE und KNICK (48, 49) haben in jüngster Zeit ein ganz anderes Verfahren zur Beurteilung der Testergebnisse vorgeschlagen. Hierbei werden die charakteristischen Formunterschiede zwischen den Tolbutamid-Kurven von Diabetikern und Gesunden als Trennkriterium verwandt, es wurde mit T₃ (Trennkriterium) bezeichnet. Bei der Darstellung der Werte auf halblogarithmischem Papier mit linearer Zeitachse entstehen typische Kurven. Verbindet man Anfangs- und Endpunkt der Kurve, d. h. den Nüchternblutzuckerwert mit dem 60-Minutenwert, durch eine Hilfslinie, so erkennt man, daß die erhaltenen

Flächen bei Gesunden einen größeren Inhalt aufweisen als bei Diabetikern. Zur besseren Veranschaulichung dient folgende Abbildung, die aus LANGE, H. J., KNICK, B.: Vermehrte Informationsnutzung beim Auswerten des intra-venösen Tolbutamid-Tests (49), entnommen ist. (Siehe Abb. 4).

Als kritische Grenze wird ein T_3 -Wert von -1,5 cm angegeben. Gesunde weisen einen kleineren Wert (z. B. -4,0), Diabetiker einen größeren Wert (z. B. +0,7) auf. Es konnte gezeigt werden, daß keine Überschneidung von Diabetikern und Gesunden vorkam.

Die Testergebnisse des vorliegenden Patientengutes wurden nach dem T_3 -Verfahren ausgewertet.

3. MATHEMATISCH-STATISTISCHE METHODIK

Um festzustellen, ob z. B. bei Big-Baby-Müttern wesentlich häufiger ein pathologisches Testergebnis auftritt als bei den Kontrollfällen, werden die Fallzahlen in eine Vier-Felder-Tafel mit dem Merkmal "normales - pathologisches Testresultat" als Kopf und dem Merkmal "Big-Baby-Mütter - Kontrollfälle" als Vorspalte eingetragen (s. Tab. 2).

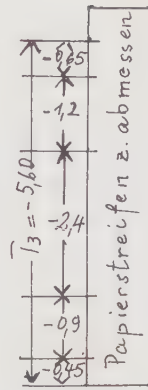
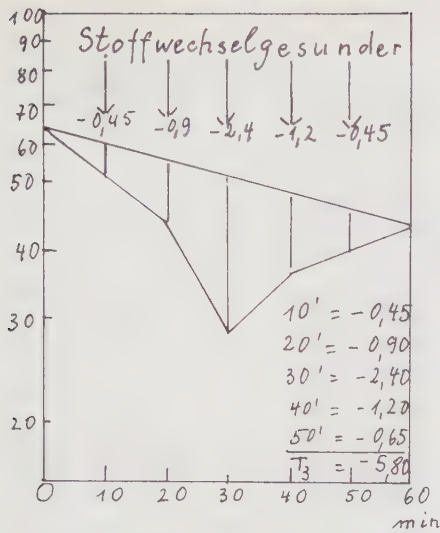
	normales Testresultat	patholog. Testresultat	Summe
Big-Baby-Mütter	$n_{11} = 53$	$n_{12} = 10$	$n_{1.} = 63$
Kontrollfälle	$n_{21} = 39$	$n_{22} = 0$	$n_{2.} = 39$
Summe	$n_{.1} = 92$	$n_{.2} = 10$	$n = 102$

Tab. 2: Vier-Felder-Tafel. Es wird geprüft, ob zwischen Big-Baby-Müttern und Kontrollfällen ein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit pathologischer Testresultate besteht.

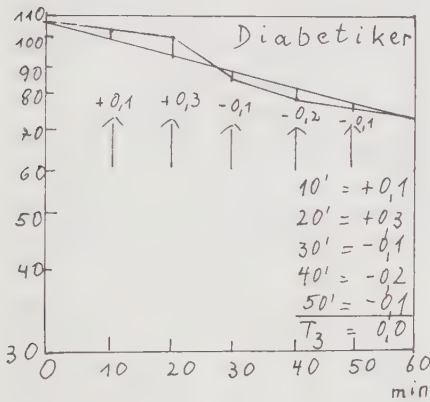
n_{ij} = Fallzahl im Feld der i-ten Zeile und der j-ten Spalte
 $n_{i.}$ = Zeilensumme der i-ten Zeile (z. B. 63 von Zeile 1)
 $n_{.j}$ = Spaltensumme der j-ten Spalte (z. B. 92 der 1. Spalte)
 n = alle Fälle der Tabelle

Es werden Erwartungswerte errechnet unter der Annahme gleicher Verteilung der Fälle auf pathologische und normale Testresultate sowohl in der Prüf- als auch in der Vergleichsgruppe. Diese Erwartungswerte werden aus Randsummen

Abb. 3



Originalgröße



$$+D = +0,4$$

$$-D = -0,4$$

$$T_3 = 0,0$$

Differenz zwischen positiv und negativ.

Ablesung $T_3 = 0,0$

$$+0,3$$

$$+0,1$$

$$+D = +0,4$$

$$-0,1$$

$$-0,2$$

$$-0,1$$

$$-D = -0,4$$

Legende zu Abb. 3

Tolbutamid-Test Bestimmung der Testgrößen T_3 (auf halblog. Papier). Graphische Ermittlung von T_3 an den Testkurven eines Stoffwechselgesunden und eines Diabetikers. Die Blutzuckerwerte in mg% werden auf halblogarithmisches Papier mit linearer Zeitachse eingetragen. Logarithmischer Maßstab: Zehnerpotenz = 9 cm (z. B. Papier von Carl Schleicher und Schüll, Einbeck-Han. Nr. 373 1/3 A3). Maßstab der linearen Abszisse (Zeitachse) beliebig. Verbindung von Nüchternwert und 60 min-Wert durch eine Hilfslinie. Ausmessen der senkrechten Differenzen zwischen Kurve und Hilfslinie in cm bei 10, 20, 30, 40 und 50 min, wobei die 10 und 50 min-Werte nur graphisch interpoliert zu werden brauchen. Differenzen von Blutzuckerwerten unterhalb der Verbindungslinie erhalten ein negatives, oberhalb der Verbindungslinie ein positives Vorzeichen. T_3 ist die Summe der genannten Differenzen: Ausmessen wird durch Abtragen der Differenzen auf einen Papierstreifen (siehe im Bild rechts) unter Beachtung der Vorzeichen und Ausmessen der Gesamtstrecke in cm erleichtert. Diabetiker: $T_3 \gg -1,5$ cm, Gesunde: $\ll -1,5$ cm.

ermittelt nach der Formel:

$$E_{ij} = \frac{n_{i.} \cdot n_{.j}}{n}$$

(Erwartungswert im Feld der i-ten Zeile und der j-ten Spalte)

z. B.
$$E_{11} = \frac{63 \cdot 92}{102} = 56,82$$

(Erwartungswert im Feld der 1. Zeile und der 1. Spalte)

Eine geringe Differenz zwischen Erwartungswerten (E_{ij}) und tatsächlichen Werten (n_{ij}) zeigt, daß zwischen den beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit pathologischer Testresultate bestehen. Bei Zutreffen der Null-Hypothese - d. h. des Fehlens eines Unterschiedes - wären die absoluten Werte (n_{ij}) nur zufällige Abweichungen von den erwarteten (E_{ij}). Ist diese Differenz sehr groß, muß man die Null-Hypothese verwerfen, da große Abweichungen bei Zutreffen der Null-Hypothese selten sind. Die Differenzen zwischen tatsächlichen und erwarteten Werten werden über eine Prüfgröße auf Signifikanz untersucht. Ein Resultat wird als "signifikant" bzw. als "statistisch gesichert" betrachtet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) höchstens 1% beträgt ($P \leq 1$). Das bedeutet, daß in höchstens 1% aller Fälle die Null-Hypothese verworfen wird, obwohl sie zutrifft.

Als Prüfgröße wurde χ^2 errechnet:

$$\chi^2 = \sum_{i,j}^{k,1} \frac{(n_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

k = Zahl der Zeilen

1 = Zahl der Spalten

Weiterhin ist für die Beurteilung von χ^2 der Begriff der Freiheitsgrade (FG) wichtig. Unter der Zahl der Freiheitsgrade versteht man die Zahl der Tabellenfelder, die bei gegebenen Randsummen frei besetzt werden können, d. h. $FG = (k - 1) (1 - 1)$.

Im Beispiel ergibt sich ein χ^2 -Wert von 6,851. Bei k = 2 und 1 = 2 beträgt der Freiheitsgrad 1. Mit diesem FG findet man den einem P = 1% entspre-

chenden tabulierten χ^2 -Wert von 6,635. Da das im Beispiel errechnete χ^2 größer ist, liegt es außerhalb des Zufallsbereiches, d.h. die Null-Hypothese kann abgelehnt werden.

Im angeführten Beispiel würde die Annahme der Null-Hypothese besagen: Zwischen den Häufigkeiten der Fälle "normales" oder "pathologisches Testresultat" läßt sich bei "Big-Baby-Müttern" und "Kontrollfällen" kein entscheidender Unterschied nachweisen. Bei Ablehnung der Null-Hypothese wird eine Alternativ-Hypothese ergriffen, die hier lautet: Zwischen den Häufigkeiten der Fälle "normales" oder "pathologisches Testresultat" bei "Big-Baby-Müttern" und "Kontrollfällen" besteht eine wesentliche Differenz.

4. RESULTATE

Beim Vergleich zwischen den Gruppen:

1. "Big-Baby-Mütter insgesamt (1)" einerseits und den "Kontrollfällen (Frauen vergleichbaren Alters ohne manifesten Diabetes) (2)" andererseits erhalten wir ein statistisch auffälliges Ergebnis. (Siehe Tab. 3).
2. "Big-Baby-Müttern mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g (1,2)" einerseits und "Kontrollfällen (Frauen vergleichbaren Alters ohne manifesten Diabetes) (2)" andererseits ergibt einen statistisch gesicherten Unterschied (siehe Tab. 4).
3. "Big-Baby-Müttern mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g (1,2)" einerseits und den "Kontrollfällen ohne Information über evtl. Entbindungen (2,1)" andererseits zeigt ebenfalls einen statistisch gesicherten Unterschied (siehe Tab. 5).
4. "Big-Baby-Müttern mit einem Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g (1,2)" einerseits und den "Kontrollfällen mit Angaben über Geburtsgewicht der Kinder (unter 4000 g) bei letzter Entbindung (2,2)" andererseits ergibt ein statistisch nicht gesichertes Resultat (siehe Tab. 6). +

Tabelle 3

Verteilung von pathologischen und normalen Tolbutamid-Resultaten (T_3 -Werte) bei Big-Baby-Müttern insgesamt (1) und Kontrollfällen (Frauen vergleichbaren Alters ohne manifesten Diabetes) (2)

		normale Testresultate	patholog. Testresultate	Summe
Big-Baby-Mütter Gruppe (1)	w	0,234	2,08	
	n	53	10	63
	E	56,64	6,36	
Kontrollfälle Gruppe (2)	w	0,32	2,856	
	n	45	1	46
	E	41,36	4,64	
Summe		98	11	109

$$\chi^2 = 5,49; \text{FG} = 1; \text{stat. auffällig}$$

w = χ^2 -Komponente

n = beobachtete Fallzahl

E = erwartete Fallzahl

Gruppe (1) = Big-Baby-Mütter insgesamt

Gruppe (2) = Kontrollfälle (Frauen vergleichbaren Alters ohne manifesten Diabetes)

Tabelle 4

Verteilung von pathologischen und normalen Tolbutamid-Testresultaten (T_3 -Werte) bei Big-Baby-Müttern mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g (1, 2) und Kontrollfällen (Frauen vergleichbaren Alters ohne manifesten Diabetes) (2)

		normale Testresultate	patholog. Testresultate	Summe
Big-Baby-Mütter	w	0,368	4,419	19
Gruppe (1, 2)	n	15	4	
	E	17,54	1,46	
Kontrollfälle	w	0,152	1,822	
Gruppe (2)	n	45	1	46
	E	42,46	3,54	
Summe		60	5	65
$\chi^2 = 6,913; FG = 1; \text{stat. gesichert}$				

w = χ^2 -Komponente

n = beobachtete Fallzahl

E = erwartete Fallzahl

Gruppe (1, 2) = Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g

Gruppe (2) = Kontrollfälle (Frauen vergleichbaren Alters ohne manifesten Diabetes)

Tabelle 5

Verteilung von pathologischen und normalen Tolbutamid-Testresultaten (T_3 -Werte) bei Big-Baby-Müttern mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g (1, 2) und Kontrollfällen ohne Information über evtl. Entbindungen (2, 1)

		normale Testresultate	patholog. Testresultate	Summe
Big-Baby-Mütter	w	0,409	5,52	
Gruppe (1, 2)	n	15	4	19
	E	17,69	1,31	
Kontrollfälle	w	1,99	2,69	
Gruppe (2, 1)	n	39	0	39
	E	36,31	2,69	
Summe		54	4	58
$\chi^2 = 10,609$; FG = 1; stat. gesichert				

w = χ^2 -Komponente

n = beobachtete Fallzahl

E = erwartete Fallzahl

Gruppe (1, 2) = Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g

Gruppe (2, 1) = Kontrollfälle ohne Information über evtl. Entbindungen

Tabelle 6

Verteilung von pathologischen und normalen Tolbutamid-Testresultaten (T_3 -Werte) bei Big-Baby-Müttern mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g (1, 2) und Kontrollfällen mit Angaben über Geburtsgewicht der Kinder (unter 4000 g) bei letzter Entbindung (2, 2)

		normale Testresultate	patholog. Testresultate	Summe
Big-Baby-Mütter	w	0,00798	0,03356	
Gruppe (1, 2)	n	15	4	19
	E	15,35	3,65	
Kontrollfälle	w	0,02168	0,0907	
Gruppe (2, 2)	n	6	1	7
	E	5,65	1,35	
Summe		21	5	26
$\chi^2 = 0,15392$; FG = 1; stat. nicht gesichert				

w = χ^2 -Komponente

n = beobachtete Fallzahl

E = erwartete Fallzahl

Gruppe (1, 2) = Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g

Gruppe (2, 2) = Kontrollfälle mit Angaben über Geburtsgewicht der Kinder (unter 4000 g) bei letzter Entbindung

Bei dem Vergleich zwischen den Gruppen "Big-Baby-Mütter insgesamt (1)", "Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g (1, 1)" und "Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g (1, 2)" einerseits und den "Kontrollfällen mit Angaben über Geburtsgewicht der Kinder (unter 4000 g) bei letzter Entbindung (2, 2) andererseits (siehe auch Tab. 6 und Anhang Tab. 9, 12) kommt kein statistisch gesichertes Ergebnis zustande. An und für sich würde man erwarten, daß die Frauen mit Angaben über das Geburtsgewicht der Kinder unter 4000 g bei der letzten Entbindung insgesamt stärker im Normalbereich liegen als die Frauen ohne derartige Information. Zufällig ist aber in der Gruppe ein sogenannter Ausreißerfall (s. Abb. 1). Mit dem Auftreten derartiger Fälle ist stets zu rechnen, da es ja Aufgabe derartiger Tests ist, vorher unbekannte latente Diabetesfälle zu entdecken. Solche Fälle können auch einmal in einer Gruppe von Müttern mit einem Geburtsgewicht der Kinder unter 4000 g bei letzter Entbindung auftreten. Außerdem könnte die weiter oben erwähnte Altersabhängigkeit der Tolbutamid-Testresultate (v. KLITZING) (45, (EWALD) (19) für den Ausreißerfall verantwortlich sein. Es handelt sich um eine 58jährige Frau. In der Anamnese besteht kein Hinweis auf einen evtl. vorliegenden Prädiabetes. Die Patientin hat im Jahre 1928 ein 3250 g schweres Kind geboren. 1956 unterzog sie sich wegen klinischer Blutungen einer β -Menolyse. Ende 1964 kam sie wieder wegen klinischer Blutungen zur Behandlung. Eine Abrasio ergab kein pathologisches Material. Es war keine Ursache für die Blutung festzustellen; eine Adipositas bestand nicht.

Dieser Ausreißerfall stört bei der geringen Fallzahl erheblich den Vergleich.

+ Weitere Gruppenvergleiche:

1. Zwischen den Gruppen "Big-Baby-Müttern insgesamt (1)" und den "Kontrollfällen ohne Information über evtl. Entbindungen (2, 1)" andererseits besteht ein statistisch gesicherter Unterschied (s. Anhang Tab. 8).
2. Zwischen den Gruppen "Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g (1, 1)" einerseits und den "Kontrollfällen (Frauen vergleichbaren Alters ohne manifesten Diabetes) (2)" andererseits erhält man ein statistisch auffälliges Ergebnis (s. Anhang Tab. 10).
3. Die Gruppen "Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g (1, 1)" einerseits und die "Kontrollfälle ohne Information über evtl. Entbindungen" sind im Vergleich ebenfalls statistisch auffällig (s. Anhang Tab. 11).

Für die Gruppen "Big-Baby-Mütter insgesamt (1)", "Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g (1,2)" einerseits und "Kontrollfälle (Frauen vergleichbaren Alters ohne manifesten Diabetes) (2)", "Kontrollfälle ohne Information über evtl. Entbindungen (2,1)" andererseits zeigt das statistisch gesicherte Ergebnis, daß zwischen den untersuchten Frauen ein tatsächlicher Unterschied hinsichtlich eines gehäuft auftretenden pathologischen Resultates (T_3 -Wert) beim Tolbutamid-Test angenommen werden darf. Dabei fällt besonders die Diskrepanz zwischen den Big-Baby-Müttern mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g und den Kontrollfällen ins Auge.

Vergleicht man die Gruppen "Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g (1,2)" einerseits und die "Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g (1,1)" andererseits untereinander (s. Tab. 7), so erkennt man keinen Unterschied. Dies bedeutet, daß die Gruppe "Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g (1,1)" in gleicher Weise eine Tendenz zu pathologischen Tolbutamid-Testresultaten zeigt wie die Gruppe "Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g (1,2)".

Diese Resultate werden noch einmal in Abb. 1 verdeutlicht. Aus dieser Abbildung ist zu erkennen, daß Mütter mit Kindern von einem Geburtsgewicht über 4000 g eher ein pathologisches Tolbutamid-Testergebnis aufweisen als diejenigen, bei denen keine Information über eine evtl. Entbindung bzw. eine Aussage über das Geburtsgewicht des Kindes (unter 4000 g) vorlag. Bei den Big-Baby-Müttern fallen außerdem die übernormalen Fälle auf, deren Tolbutamid-Testresultate (T_3 -Werte) niedriger als -7,0 sind.

Von den Big-Baby-Müttern mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g liegen 4 im pathologischen Bereich, von den 44 Big-Baby-Müttern mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g sind es 6.

Betrachten wir diese 63 Frauen, von denen 10 pathologische Testresultate ergeben, als Stichprobe und schließen von ihr auf die Grundgesamtheit, so ergibt sich mit Hilfe der Graphischen Tafeln nach KOLLER (46) ein Konfidenzbereich zwischen 4 und 34%, d. h. in der unserer Stichprobe entsprechenden Grundgesamtheit ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,27% mit einer Häufigkeit pathologischer Testergebnisse zwischen 4 und 34% zu rechnen.

Tolbutamid-Test-Resultate (T_3 -Wert n. Lange u. Knick)

bei Müttern überschwerer Kinder („Big Baby“-Mütter)

und bei Vergleichsfällen

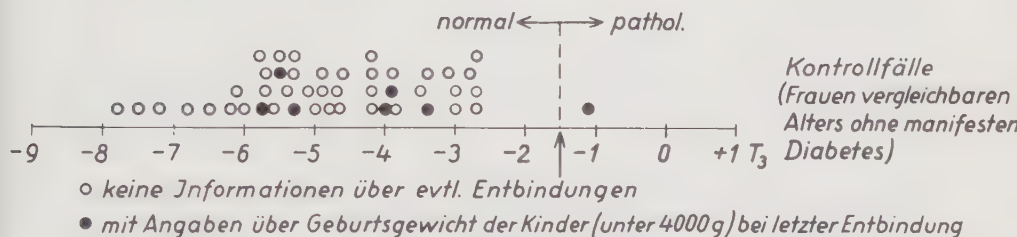
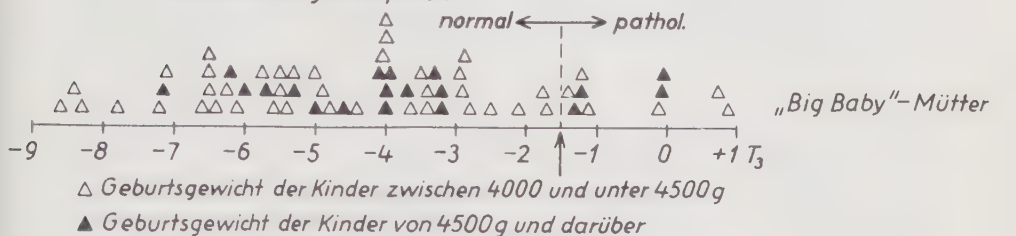


Abb.4: Tolbutamid-Testresultate (T_3 -Werte) von Big-Baby-Müttern und Kontrollfällen.

Die Untergruppen sind durch besondere Zeichen gekennzeichnet.
 Man erkennt eine deutliche Tendenz der Big-Baby-Mütter zu pathologischen Werten.

Tabelle 7

Verteilung von pathologischen und normalen Tolbutamid-Testresultaten (T_3 -Werte) Big-Baby-Müttern mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g (1, 1) und Big-Baby-Müttern mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g (1, 2)

		normale Testresultate	patholog. Testresultate	Summe
Big-Baby-Mütter Gruppe (1, 1)	w	37,02	6,98	
	n	38	6	44
	E	0,0259	0,13759	
Big-Baby-Mütter Gruppe (1, 2)	w	15,98	3,02	
	n	15	4	19
	E	0,0601	0,31801	
Summe		53	10	63
$\chi^2 = 0,5416$; FG = 1; stat. nicht gesichert				

w = χ^2 -Komponente

n = beobachtete Fallzahl

E = erwartete Fallzahl

Gruppe (1, 1) = Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g

Gruppe (1, 2) = Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g

5. DISKUSSION

Bei den Big-Baby-Müttern ist zu erwarten, daß eine Tendenz zu pathologischen Testresultaten besteht. Große Beobachtungsreihen haben immer wieder ergeben, daß ein erheblicher Teil der Mütter mit überschweren Kindern später einen Diabetes entwickelten. Über die Wichtigkeit der Früherkennung wurde weiter oben schon gesprochen.

Betrachtet man Abb. 1, so erkennt man bei den Big-Baby-Müttern eine deutliche Tendenz zum pathologischen Bereich hin, die auch statistisch gesichert werden konnte. Nimmt man unser Patientengut als Stichprobe an, so erhält man auf die Grundgesamtheit schließend einen Prozentsatz (zwischen 4 und 34%), der auch von anderen Autoren gefunden wurde.

Die übernormalen Fälle mit extrem niedrigen Tolbutamid-Testresultaten (T_3 -Werte) werfen die Frage auf, ob es sich hier vielleicht um einen Hyperinsulinismus handelt oder ebenfalls um eine Vorstufe des Diabetes. Wie erwähnt, bestehen vor der erkennbaren Störung des Kohlenhydratstoffwechsels Kompensationsvorgänge, die mit vermehrter Insulinproduktion einhergehen.

Es wäre nun zu prüfen, ob sich die Tolbutamid-Testergebnisse (T_3 -Werte) dieser Patientinnen mit übernormalen Werten im Laufe der Zeit zum pathologischen Bereich hin ändern. Somit läge aber auch die Annahme nahe, daß sich im normalen Bereich T_3 -Werte auf der "Wanderschaft" in Richtung Diabetes befinden. Um diese Vermutung zu bestätigen, genügen natürlich nicht eine oder zwei Untersuchungen. Die Patientinnen müßten über eine Reihe von Jahren hinsichtlich ihrer T_3 -Werte überprüft werden. Stellt man tatsächlich eine Veränderung der Testresultate fest, so könnte auch dieses Kriterium zur Diagnostik eines latenten Diabetes herangezogen werden.

Die Kontrollfälle entsprachen nicht ganz dem Idealbild. Die geringe Anzahl der Fälle von Müttern mit Geburtsgewicht der Kinder unter 4000 g läßt keine definitive Aussage zu, zumal das erwartete Ergebnis durch einen sogenannten Ausreißer beeinträchtigt wurde. Die Kontrollfälle ohne Information über evtl. Entbindungen lagen alle im Normbereich.

Das Endresultat bestätigt das T_3 -Verfahren. Die Auswertung der Testergebnisse zeigt eine signifikante Tendenz der Big-Baby-Mütter zu pathologischen Werten, was mit den Beobachtungen anderer Autoren übereinstimmt. Die Differenzierung latent-diabetischer Belastungskurven von normalen beim Tolbutamid-Test ist bedeutend vereinfacht, die Trennschärfe zwischen pathologisch und nicht pathologisch ist klar und eindeutig.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 109 Patientinnen einem intravenösen Tolbutamid-Test als Diabetes - Suchverfahren unterzogen. 63 davon waren Mütter über-schwerer Kinder. Als Grenze war ein Geburtsgewicht der Kinder von 4000 g angenommen worden. 46 Frauen etwa gleichen Alters ohne manifesten Dia-betes und ohne Information über evtl. Entbindungen dienten als Kontrollfälle. Lediglich von 7 Frauen waren Angaben über das Geburtsgewicht des Kindes (unter 4000 g) bei letzter Entbindung zu erhalten gewesen.

Der Blutzucker wurde als wahre Glukose mit der enzymatischen Methode nach HUGGET und NIXON (36) bestimmt.

Eine Auswertung der Tolbutamid-Testresultate mit dem T_3 -Verfahren ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Beim Vergleich der einzelnen Gruppen mit den "Kontrollfällen mit Angaben über Geburtsgewicht der Kinder (unter 4000 g) bei letzter Entbindung" kam kein statistisch gesichertes Ergebnis zustande. Dieser Befund ist durch einen Ex-tremfall (sogenannter statistischer "Ausreißer") erklärt.

Die Tendenz der Testresultate bei Big-Baby-Müttern zu pathologischen Wer-ten, wie sie die Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit zeigen, legen die Brauchbarkeit des T_3 -Verfahrens zur Entdeckung latent-diabetischer Zustände nahe.

ANHANG

Testergebnisse der einzelnen Probandinnen

Big-Baby-Mütter

1. Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g

Nr.	Al- ter J.	Größe cm	Gewicht kg	B _N mg%	B _{20'} mg%	B _{30'} mg%	B _{40'} mg%	B _{60'} mg%	T ₃ cm	Gewicht d. Kindes g
1.	24	165	47	83	78	70	62	72	-1,75	4000
2.	24	165	60	80	48	37	48	73	-8,3	4240
3.	25	166	55	80	51	42	60	68	-5,6	4300
4.	25	168	60	83	52	51	59	60	-4,0	4450
5.	26	160	64	105	59	42	28	18	+0,9	4150

Nr.	Al- ter J.	Größe cm	Ge- wicht kg	B _N mg%	B ₂₀ mg%	B ₃₀ mg%	B ₄₀ mg%	B ₆₀ mg%	T ₃ cm	Gewicht d. Kindes g
6.	26	173	80	76	55	39	52	68	-5,75	4300
7.	28	156	64	81	70	58	54	63	-2,5	4430
8.	28	169	70	97	64	54	43	67	-6,5	4020
9.	28	165	61	62	50	36	29	49	-6,1	4050
10.	28	157	62,5	114	61	40	68	86	-8,4	4300
11.	28	169	75	72	51	36	51	61	-6,5	4330
12.	29	170	67	82	49	33	37	60	-8,6	4360
13.	29	174	61	84	54	52	60	70	-5,0	4400
14.	29	160	53	115	86	68	51	71	-4,8	4130
15.	30	172	65	87	69	54	49	58	-3,4	4300
16.	30	177	78	85	53	48	49	68	-6,35	4240
17.	30	170	65	87	88	48	45	63	-3,5	4130
18.	30	164	62	97	85	60,5	52	52	-1,2	4220
19.	30	165	70	68	48	39	35	47	-4,9	4200
20.	30	168	68	81	47	39	52	61	-6,4	4090
21.	31	170	83	102	97	85	80	75	-0,1	4130
22.	31	167	62,5	87	54	42,5	57	76,5	-7,1	4060
23.	31	157	64	76	55	53	57	67	-4,05	4010
24.	31	169	66	61	38	31	47	50	-5,4	4050
25.	31	158	65	87	59	47	46	57	-4,0	4200
26.	32	163	64	98	80	68	57	49	+0,75	4380
27.	33	165	84	93	74	60	60	75	-3,85	4340
28.	34	168	71	81	64	59	61	61	-2,1	4050
29.	34	163	75	108	101	72	65	71	-1,7	4000
30.	34	172	70	85	44	39	56	69	-7,8	4360
31.	34	165	80	77	50	44	52	72	-6,5	4450
32.	35	168	75	116	81	107	107	116	-2,8	4280
33.	35	160	72	92	74	57	56	74	-4,4	4010
34.	36	168	80	85	45	51	70	74	-5,5	4160
35.	36	159	67	74	68	46	39	50	-2,38	4000
36.	37	170	90	80	54	39	27	46	-7,2	4380
37.	37	160	55	81	58	43	48	62	-5,3	4100
38.	38	172	69	73	63	63	61	61	-1,1	4250
39.	40	172	77	85	69	60	57	66	-2,9	4000

Nr.	Al- ter J.	Größe cm	Ge- wicht kg	B _N mg%	B ₂₀ mg%	B ₃₀ mg%	B ₄₀ mg%	B ₆₀ mg%	T ₃ cm	Gewicht d. Kindes g
40.	41	152	65	79	59	42	46	79	-7,25	4300
41.	43	168	80	90	65	53	61	83	-5,5	4400
42.	43	155	80	77	63	52	49	57	-2,95	4200
43.	43	162	75	83	64	54	53	61	-3,4	4460
44.	45	167	99	116	103	102	88	97	-1,4	4050

2. Geburtsgewicht der Kinder über 4500 g.

45.	22	156	72	70	50	39	46	50	-4,0	4500
46.	24	162	53	76	65	53	55	66	-3,2	4550
47.	25	163	62	79	56	43	43	55	-5,3	4570
48.	26	174	70	83	47	40	62	75	-7,15	4850
49.	27	160	66	98	70	65	81	81	-3,2	4950
50.	27	164	57	96	70	58	52	60	-3,7	5050
51.	28	166	63	87	54	48	53	68	-6,0	4990
52.	30	165	52	156	125	98	88	70	-0,25	4900
53.	30	162	57	87	73	55	43	44	-1,3	4500
54.	32	158	82	88	68	62	59	53	-1,2	4500
55.	32	165	55	77	57	46	47	62	-5,0	4500
56.	33	162	62,5	92	73	63	65	74	-3,3	4730
57.	34	158	70	75	64	49	49	65	-3,95	4530
58.	34	164	65	92,5	62	47	43	62	-6,2	5000
59.	37	160	67,5	80	57	45	50	56	-4,1	4670
60.	38	168	85	81	57	46	36	46	-4,6	4630
61.	38	172	68	74	56	44	47	68	-5,7	4620
62.	38	168	85	86	72	56	48	67	-4,0	4860
63.	41	162	70	102	91	81	72	64	-0,05	4710

Vergleichskollektiv (ohne bekannte familiäre Belastung)

1. Kontrollfälle (Frauen vergleichbaren Alters ohne manifesten Diabetes ohne Information über evtl. Entbindungen)

Nr.	Al- ter J.	Größe cm	Ge- wicht kg	B _N mg%	B _{20'} mg%	B _{30'} mg%	B _{40'} mg%	B _{60'} mg%	T ₃ cm	Gewicht d. Kindes g
1.	21	150	47	79	52	41	56	62	-5,3	
2.	21	164	60	76	54	31	44	63	-7,2	
3.	21	168	53	83	47	43	51	62	-6,5	
4.	21	160	62	69	46	39	55	60	-4,9	
5.	22	154	51,2	75	46	38	42	51	-6,1	
6.	23	169	61,4	73	57	45	48	60	-4,7	
7.	23	159	47	52	35	26	33	40	-5,7	
8.	24		49	76	61	63	41	51	-4,2	
9.	26	144	49,3	77	51	44	54	62	-5,0	
10.	26		91	71	62	53	48	51	-2,7	
11.	27	172	61	73	42	44	53	53	-4,65	
12.	27	170	64,5	99	66	59	56	100	-7,8	
13.	28	157	62,5	100	61	40	68	86	-7,5	
14.	28	169	75	72	51	36	51	61	-5,4	
15.	29	172	69	77	63	53	50	56	-2,7	
16.	29		50	78	48	44	52	54	-5,5	
17.	31	157	64	76	55	53	57	67	-4,2	
18.	31	165	70	68	48	39	35	47	-5,1	
19.	31	167	75	82	66	57	62	69	-3,0	
20.	32	162	68,5	76	52	42	39	53	-5,6	
21.	32		47	72	52	40	54	59	-4,2	
22.	34		59	65	44	40	49	56	-4,6	
23.	35	161	60,7	69	56	46	51	56	-3,0	
24.	36	168	60	55	35	44	46	50	-3,85	
25.	37	160	61	78	53	45	54	63	-4,9	
26.	37	156	70	76	60	51	42	55	-3,9	
27.	38		56	76	50	40	48	54	-5,3	
28.	38		52	73	55	36	34	49	-4,2	
29.	38		48	85	56	44	34	54	-6,8	
30.	39	163	54	85	63	52	42	69	-6,2	

Nr.	Al- ter J.	Größe cm	Ge- wicht kg	B _N mg%	B ₂₀ mg%	B ₃₀ mg%	B ₄₀ mg%	B ₆₀ mg%	T ₃ cm	Gewicht d. Kindes g
31.	40	171	75	77	58	50	45	61	-4,8	
32.	41	168	70	83	62	46	49	69	-5,7	
33.	41	172	77	85	67	60	57	66	-3,1	
34.	41		52	75	44	39	48	54	-5,8	
35.	42	159	51	64	42	34	28	39	-6,0	
36.	43	162	75	83	64	54	53	61	-3,4	
37.	46	168	64	88	63	54	48	56	-3,5	
38.	60		57	86	67	57	49	55	-2,8	
39.	63		55	105	81	70	59	65	-2,7	

2. Kontrollfälle mit Angaben über Geburtsgewicht
der Kinder (unter 4000 g) bei letzter Entbindung.

40.	23	170	63	90	57	53	56	71	-5,75	3300
41.	24	164	62	82	62	54	54	62	-3,4	3500
42.	27	169	57,5	87	56	42	58	65	-5,3	3200
43.	40	156	63,5	93	71	56	51	63	-3,9	3750
44.	42	165	62,2	90	58	47	62	71	-5,5	3500
45.	44	168	55	108	81,5	75,5	61	81,5	-4,0	3250
46.	58	168	63	75	62	57	51	49	-1,1	3250

Tabelle 8

Verteilung von pathologischen und normalen Tolbutamid-Testresultaten (T_3 -Werte) bei Big-Baby-Müttern insgesamt (1) und Kontrollfällen ohne Information über evtl. Entbindungen (2, 1)

		normale Testresultate	patholog. Testresultate	Summe
Big-Baby-Mütter	w	0,256	2,36	
Gruppe (1)	n	53	10	63
	E	56,82	6,18	
Kontrollfälle	w	0,415	3,82	
Gruppe (2, 1)	n	39	0	39
	E	35,18	3,82	
Summe		92	10	102
$\chi^2 = 6,851$; FG = 1; stat. gesichert				

w = χ^2 -Komponente

n = beobachtete Fallzahl

E = erwartete Fallzahl

Gruppe (1) = Big-Baby-Mütter insgesamt

Gruppe (2, 1) = Kontrollfälle ohne Information über evtl. Entbindungen

Tabelle 9

Verteilung von pathologischen und normalen Tolbutamid-Testresultaten (T_3 -Werte) bei Big-Baby-Müttern insgesamt (1) und Kontrollfällen mit Angaben über Geburtsgewicht der Kinder (unter 4000 g) bei letzter Entbindung (2, 2)

		normale Testresultate	patholog. Testresultate	Summe
Big-Baby-Mütter Gruppe (1)	w	0,00018	0,010	
	n	53	10	63
	E	53,10	9,90	
Kontrollfälle Gruppe (2, 2)	w	0,017	0,0091	
	n	6	1	7
	E	5,90	1,10	
Summe		59	11	70
$\chi^2 = 0,03628$; FG = 1; stat. nicht gesichert				

w = χ^2 -Komponente

n = beobachtete Fallzahl

E = erwartete Fallzahl

Gruppe (1) = Big-Baby-Mütter insgesamt

Gruppe (2, 2) = Kontrollfälle mit Angaben über Geburtsgewicht der Kinder (unter 4000 g) bei letzter Entbindung

Tabelle 10

Verteilung von pathologischen und normalen Tolbutamid-Testresultaten (T_3 -Werte) bei Big-Baby-Müttern mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g (1, 1) und Kontrollfällen (Frauen vergleichbaren Alters ohne manifesten Diabetes (2)

		normale Testresultate	patholog. Testresultate	Summe
Big-Baby-Mütter	w	0,164	1,946	
Gruppe (1, 1)	n	38	6	44
	E	40,58	3,42	
Kontrollfälle	w	0,157	1,859	
Gruppe (2)	n	45	1	46
	E	42,42	3,58	
Summe		83	7	90
$\chi^2 = 4,126$; FG = 1; stat. auffällig				

w = χ^2 -Komponente

n = beobachtete Fallzahl

E = erwartete Fallzahl

Gruppe (1, 1) = Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g

Gruppe (2) = Kontrollfälle (Frauen vergleichbaren Alters ohne manifesten Diabetes)

Tabelle 11

Verteilung von pathologischen und normalen Tolbutamid-Testresultaten (T_3 -Werte) bei Big-Baby-Müttern mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g (1, 1) und Kontrollfällen ohne Information über evtl. Entbindungen (2, 1)

	normale Testresultate	patholog. Testresultate	Summe
Big-Baby-Mütter	w 0,195	2,50	
Gruppe (1, 1)	n 38	6	44
	E 40,82	3,18	
Kontrollfälle	w 0,22	2,82	
Gruppe (2, 1)	n 39	0	39
	E 36,18	2,82	
Summe	77	7	83
$\chi^2 = 5,735; FG = 1; \text{stat. auffällig}$			

w = χ^2 -Komponente
n = beobachtete Fallzahl
E = erwartete Fallzahl

Gruppe (1, 1) = Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g
Gruppe (2, 1) = Kontrollfälle ohne Information über evtl. Entbindungen

Tabelle 12

Verteilung von pathologischen und normalen Tolbutamid-Testresultaten (T_3 -Werte) bei Big-Baby-Müttern mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g (1, 1) und Kontrollfällen mit Angaben über Geburtsgewicht der Kinder (unter 4000 g) bei letzter Entbindung (2, 2)

		normale Testresultate	patholog. Testresultate	Summe
Big-Baby-Mütter	w	0,000042	0,00026	
Gruppe (1, 1)	n	38	6	44
	E	37,96	6,04	
Kontrollfälle	w	0,00026	0,00167	
Gruppe (2, 2)	n	6	1	7
	E	6,04	0,96	
Summe		44	7	51
$\chi^2 = 0,002232$; FG = 1; stat. nicht gesichert				

w = χ^2 -Komponente

n = beobachtete Fallzahl

E = erwartete Fallzahl

Gruppe (1, 1) = Big-Baby-Mütter mit Geburtsgewicht der Kinder zwischen 4000 und unter 4500 g

Gruppe (2, 2) = Kontrollfälle mit Angaben über Geburtsgewicht der Kinder (unter 4000 g) bei letzter Entbindung

LITERATURVERZEICHNIS

1. ANTONIADES, H. N., GUNDERSON, K., BEIGELMAN, P. M., PYLE, H. M., BOUGAS, J. A.: Studies on the state, transport and regulation of insulin in human blood. *Diabetes* 11 (1962), 261-70
2. BAYLISS, R. I. S., BROWN, I. C. McC., ROUND, B. D. and STEINBECK, A. W.: Plasma 17-hydroxy-corticosteroids in pregnancy. *Lancet* I (1955), 62-64
3. BERSON, S. A. and YALOW, R. S.: Some Current Controversies in Diabetes Research. *Diabetes* 14 (1965), 549-72
4. BERSON, S. A., YALOW, R. S. BAUMANN, A., ROTHSCCHILD, M. A. and NEWERLY, K.: Insulin-I-131 metabolism in human subjects. Demonstration of insulinbinding globulin in the circulation of insulin-treated subjects. *J. Clin. Invest.* 35 (1956), 170-90
5. BORNSTEIN, J. and LAWRENCE, R. D.: Two types of diabetes mellitus, with and without available plasma insulin. *Brit. M. J.* 1 (1951), 732-34
6. BÜRGI, H., FROESCH, E. R., LABHART, A.: Insulinaktivität im Blut von Patienten mit Diabetes mellitus. *Praxis* 53 (1964), 181-84
7. BURT, R. L.: Carbohydrate metabolism in pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 74 (1957), 551
8. CAMPBELL, J., CHAIKOFF, L. and DAVIDSON, J. W. F.: Metahypophyseal diabetes produced by growth hormone. *Endocrinology*, Springfield 54 (1954), 48-58
9. COHEN, M., STIEFEL, M., REDDY, W. J. and LAIDLAW, J. C.: The secretion and disposition of cortisol during pregnancy. *J. Clin. Endocr.* 18 (1958), 1076-92
10. CONSTAM, G. R.: Diabetes und Schwangerschaft (Intern-medizinische Probleme). *Gynaecologia* 159 (1965), 193-214
11. COTES, P. M., REID, E. and YOUNG, F. G.: Diabetogenic action of pure anterior pituitary growth hormone. *Nature*, Lond. 164 (1949), 209
12. CREUTZFELDT, W., WILLE, K., KAUP, H.: Intravenöse Belastungen mit Glukose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Leberzirrhosekranken und Insulinträgern. (Zugleich ein Beitrag zum diagnostischen Wert des Tolbutamid-Tests). *Dtsch. med. Wschr.* 87 (1962), 2189-219

13. CREUTZFELDT, W. und SÖLING, H. D.: Die orale Diabetestherapie und ihre experimentellen Grundlagen.
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 15 (1960), 1-213
14. DAVEY, D. A., JOPLIN, G. F., SANTANDER, R.: Prediabetes in mothers of large infants. Lancet II (1961) 71-73
15. DAUGHADAY, W. H., HOLLOSZY, J. and MARIZ, J. K.: The binding of cortisol and aldosterone by corticosteroid-binding globulin and the estrogen-induced binding system of plasma.
J. Clin. Endocr. 21 (1961), 53-61
16. DITTMAR, F., MEHNERT, H.: Zur Erkennung latenter diabetischer Zustände bei Wöchnerinnen mit Hilfe des Tolbutamid-Tests.
Zbl. Gynaek. 86 (1964), 1629-34
17. DOE, R. D., ZINNEMAN, H. H., FLINK, E. B. and ULSTROM, R. A.: Significance of the concentration of non-protein-bound plasma cortisol in normal subjects, Cushing's syndrome, pregnancy and during estrogen therapy.
J. Clin. Endocr. 20 (1960), 1484-92
18. EHRLICH, R. M. and RANDLE, P. J.: Serum growth hormone concentration in diabetes mellitus. Lancet II (1961), 233-37
19. EWALD, H.: Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit des intravenösen Tolbutamid-Tests. Inaugural-Dissertation Mainz 1966
20. FAJANS, S. S. and CONN, J. W.: Prediabetic conditions and early detection of diabetes.
C. R. 4. Congrès de la fédération Internationale du Diabète, Genève 1961, vol. I, p. 167-76. Genève: Ed. Médecine et hygiène 1961
21. FITZGERALD, M. G., MALINS, J. M., O'SULLIVAN, O. J.: Prevalence of Diabetes in women thirteen years after bearing a Big Baby.
Lancet I (1961), 1250-52
22. FREINKEL, N.: The effect of pregnancy on insulin homeostasis.
Diabetes 13 (1964), 260-67
23. ---: Effects of the Conceptus on maternal metabolism during pregnancy.
In: On the Nature and Treatment of Diabete. Expecta Medica Foundation, Amsterdam, New York, Tokyo, Buenos Aires ed. 1965 pp. 679-91
24. FREUDENBERG, K.: Grundriß der medizinischen Statistik.
Stuttgart 1962
25. FRIEDBERG, V.: Über die Entstehung der Glykosurie in der Schwangerschaft. Gynaecologia 146 (1958), 431-40

- FROESCH, E. R., BÜRGI, H., RAMSEIER, E. B., BALLY, P., LABHART, A.:
Antibody-suppressible and nonsuppressible insulin-like activities in
human serum and their physiologic significance. An insulin assay
with adipose tissue of increased precision and specificity.
J. Clin. Invest. 42 (1963), 1816-54
27. GELLIS, S. S. and HSIA, D. Y.: The infant of diabetic mother.
Amer. J. Dis. Child 97 (1959), 1-41
28. GOTH, A.: Hyperlipemia in latent diabetes and in prediabetes. In:
Fifth Congress of the International Diabetes Federation.
Expecta Medica Foundation, Amsterdam, New York, London,
Milan, Tokyo ed. 1964, p. 11
29. HABICHT, J. P. and CONSTAM, G. R.: The intravenous tolbutamide
response test in the diagnosis of diabetes mellitus.
C. R. 4. Congrès de la Fédération Internationale du Diabète, Genève
1961, vol. I, p. 215-18 Genève: Ed. Médecine et hygiène (1961)
30. HALES, C. N. and RANDLE, P. J.: Effects of low-carbohydrate diet and
diabetes mellitus on plasma concentrations of glucose, non-esterified
fatty acid and insulin during oral glucose tolerance tests.
Lancet I (1963), 790-94
31. HELLMANN, B.: The islets of Langerhans in the rat during pregnancy
and lactation. *Acta obstet. gynec. scand.* 39 (1960), 331
32. HOET, J. P., HOET, J. J. and GOMMERS, A.: Endocrine disturbances
of pregnancy and foetal pathology. *Proc. roy. Soc. Med.* 52 (1956),
813-16
33. HOET, J. P., HOET, J. J., GOMMERS, A., TEMOUROUX-WATTIEZ, M.:
Prediabetes and congenital abnormalities of the heart.
Rev. franc. Gynéc. Obstet. 57 (1962) 233-47
34. HOET, J. P. and LUKENS, F. D. W.: Carbohydrate metabolism during
pregnancy. *Diabetes* 3 (1954), 1-12
35. HOFF, F.: *Klinische Physiologie und Pathologie.*
Stuttgart: Georg Thieme 1957 p. 702ff
36. HUGGET, A. St. G. and NIXON, D. A.: Use of Glucose Oxidase,
Peroxidase and O. Dianisidine in Determination of Blood and Urinary
Glucose. *Lancet* II (1957), 386-90
37. HUNT, J. A., OAKLEY, W., LAWRENCE, R. D.: Clinical trial of the
new oral hypoglycemic agent BZ 55.
Brit. M. J. (1956), 445-48
38. JACKSON, W. P. U.: Some clinical aspects of diabetes relation to insulin
and tolbutamide. *S. Afr. M. J.* 33 (1959), 51-54

39. JACKSON, W. P. U.: Is pregnancy diabetogenic?
Lancet II (1961), 1369-72
40. ---.: Diabetic Embryopathy
III. Congress of International Diabetes Federation, Düsseldorf 1958,
p. 527ff. Stuttgart: Georg Thieme 1959
41. JAHNKE, K.: Die Glukose-, Cortison-Glukose- und Rastinon-Belastungs-
proben bei älteren Personen. Fortschritte der Diabetes-Forschung,
1. Symposition des Dtsch. Diabeteskomitees 1962, pp. 167-70
Stuttgart: Georg Thieme 1963
42. JOHN, H. L.: Prediabetics, what becomes of them?
Amer. J. Digest. Dis. 17 (1950), 219-39
43. JOSLIN, E. P.: Treatment of diabetes mellitus.
Lea and Febiger, Philadelphia 1959, 10. Aufl. p. 34
44. KAPLAN, N. M.: Tolbutamide Test in Carbohydrate Metabolism
Evaluation. Arch. Int. Med. 107 (1961), 212-24
45. v. KLITZING, J.: Alters- und Konstitutionsabhängigkeit der Tolbutamid-
Tests. Inaugural-Dissertation Mainz 1965
46. KOLLER, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen.
Dresden, Leipzig 1940
47. KYLE, G. C.: Diabetes and pregnancy.
Ann. intern. Med. Suppl. 3 (1963), 59
48. LANGE, H. -J., KNICK, B.: Der indirekte Validitätsnachweis für ein
neues Auswertungsverfahren des Tolbutamidtests. Med. Klinik (1964)
1975-78
49. LANGE, H. -J. KNICK, B.: Vermehrte Informationsausnutzung beim
Auswerten des intravenösen T. T.
Klin. Wschr. 43 (1965), 215-20
50. LUFT, R., IKKOS, D., GEMZELL, C. A. and OLIVECRONA, H.: Effect
of human growth hormone in hypophysectomized human subjects.
Lancet I (1958), 721-22
51. MARTIN, J. D. and MILLS, J. H.: The effects of pregnancy on adrenal
steroid metabolism.
Clin. Sci. 17 (1958), 137f
52. MARTIUS, H.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Stuttgart: Georg Thieme
1964, pp. 95-98 und 266ff
53. MAYER, J. B. und CAMARA, J. J. R.: Die Auswirkungen der diabetischen
Stoffwechsellage der Mutter auf das werdende Kind (Embryopathia
diabetica).
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964), 974-83

54. MEHNERT, H.: Prädiabetes
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964), 688-92
55. ---, MARBLE, A.: Der Wert des Tablettenschnelltests für die Indikationsstellung der Behandlung mit N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N-butylharnstoff. Arzneimittelforschung 8 (1958), 435-38
56. MILLS, J. H., SCHEDL, H. P., CHEN, P. S. and BARTTER, F. C.: The effect of estrogen administration on the metabolism and protein binding of hydrocortisone. J. Clin. Endocr. 20 (1960), 515-28
57. MIRSKY, I. A.: Some consideration of etiology of diabetes mellitus in man. Amer. J. Digest. Dis. 13 (1946), 130-37
58. ---, DIENGOTT, D., DOLGER, H.: Hypoglycemic action of sulfonylureas in patients with diabetes mellitus. Science 123 (1956), 583f
59. ---, ---, ---: The relation of various variables to the hypoglycemic action of 1-butyl-3-p-tolylsulfonylurea in patients with diabetes mellitus. Metabolism 5 (1956), 875-93
60. MOLONEY, P. J., COVAL, M.: Antigenicity of insulin: diabetes induced by specific antibodies. Biochem. J. Lond. 59 (1955), 179-85
61. MÜLLER, R.: Pathogenetische Überlegungen zum Problem Diabetes und Insulin im Blut. Z. Äerzt. Fortbild. 52 (1963)
62. MUTPHY, R.: The hidden diabetes. Connecticut M. J. 21 (1957), 306-11
63. OBERDISSE, K., BLANK, H., HÜTER, K.: Die Erfassung prädiabetischer Stoffwechsellagen. Klin. Wschr. 40 (1962), 446-53
64. OSLER, M.: Renal function in newborn infants of diabetic mothers. Acta endocrin., Kbh. 34 (1960), 387-98
65. ---: Body water of newborn infants of diabetic mothers. Acta endocrin., Kbh. 34 (1960), 261-76
66. ---. and PEDERSEN, J.: The body composition of newborn infants of diabetic mothers. Pediatrics 26 (1960), 985-92
67. PEARSON, O. H., DOMINIQUEZ, J. M., GREENBERG, E., PAZIANAS, A. and RAY, B. S.: Diabetogenic and hypoglycemic effects of human growth hormone. Trans. Ass. Amer. Physicians 73 (1960), 217-26
68. PEDERSEN, J.: Course of diabetes during pregnancy. Acta endocrin., Kbh. 9 (1952), 342-64
69. ---: Foetal mortality in diabetics in relation to management during latter part of pregnancy. Acta endocrin., Kbh. 15 (1959), 282-94
70. PETERSON, R. E., NOKES, G., CHEN, P. S. and BLACK, R. L.: Estrogens and adrenocortical function in man. J. Clin. Endocr. 20 (1960), 495-514

71. PFEIFFER, E. F., SCHÖFFLING, K., STEIGERWALD, H., DITSCHUNEIT, H., HEUBEL, F.: Die Bedeutung der einmaligen Tablettenbelastung für die Indikationsstellung der oralen Diabetes therapie. Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), 1544-51
72. PYKE, D. A.: Parity and the incidence of diabetes. Lancet I (1956) 818-20
73. RANDIG, K.: Diabetes mellitus und die Leber. Dtsch. med. J. 16 (1965) 105-12
74. RANDLE, P. J.: Endocrine control of metabolism. Ann. Rev. Physiol. 25 (1963), 291-324
75. RENOLD, A. E., STEINKE, J.: Studies with measurements of Insulin-Like Activity (ILA) in serum. Fortschritte der Diabetesforschung, 1. Sym-
position des Dtsch. Diabeteskomitees 1962, pp. 1-9
Stuttgart: Georg Thieme 1963
76. RUEDI, B., FELBER, J. P., EISOLD, A., VANNOTTI, A.: Insuline et
activité insulino-semblable. Schweiz, med. Wschr. 93 (1963), 1001-7
77. RUST, T.: Diabetes und Schwangerschaft (Geburtshilfliche Aspekte).
Gynaecologia 159 (1965), 215-33
78. SACHSSE, B.: Akute Belastung im Hinblick auf die orale Diabetes thera-
pie. Ärztl. Wschr. (1954), 870f
79. SAMAAAN, N., FRASER, R. and DEMPSTER, W. J.: The "typical" and
"atypical" forms of serum insulin. Diabetes 12 (1963), 339-48
80. SCHLIACK, V.: Prädiabetische Stadien und frühe Erkennung des Diabetes;
Ergebnisse der Diabetes-Reihenuntersuchung und methodisch diagnostische
Probleme. C. R. 4 Congrès de la Fédération Internationale du Diabète,
Genève 1961, vol. I, p. 197-203 Genève: Ed. Médecine et hygiène
1961
81. SELTZER, H. S. and SMITH, W. L.: Plasma insulin activity after glucose.
An index of insulogenic reserve in normal and diabetic man.
Diabetes 8 (1959), 417-24
82. SOLTH, K.: Der Einfluß des Diabetes auf den Umfang der Schwanger-
schaftsverluste. III. Congress of International Diabetes Federation,
Düsseldorf 1958, pp. 544-47; Stuttgart: Georg Thieme 1959
83. SPELLACY, W. N. and GOETZ, F. R.: Insulin antibodies in pregnancy.
Lancet II (1963), 222-24
84. STRAUTZENBERG, S. E.: Über die Brauchbarkeit verschiedener Funktions-
proben des Kohlenhydratstoffwechsels zur Erkennung latent oder prä-
diabetischer Zustände. Dtsch. Gesundh. - Wes. 18 (1963), 954-59,
1006-11

85. TORESON, W. E.: Glycogen infiltration (so called hydropic degeneration) in pancreas in human and experimental diabetes mellitus.
Amer. J. Path. 27 (1951), 327-47
86. UNGER, R. H. and MADISON, L. L.: A new diagnostic test of early diabetes mellitus. Clin. Res. Proc. 5 (1957), 187
87. ---, ---: A new diagnostic procedure für mild diabetes mellitus. Evaluation of an intravenous tolbutamide response test.
Diabetes 7 (1958), 455-62
88. VALLANCE-OWEN, J.: Insulin antagonists and inhibitors. In: Advances in Metabolic Disorders, R. Levine and R. Luft, eds. vol I, 1964, pp. 191-215
89. ---, DENNES, E. and CAMPBELL, P. N.: The nature of the insulin-antagonist associated with plasma albumin. Lancet II (1958), 696
90. ---, ---, ---: Insulin antagonism in plasma of diabetic patients and normal subjects. Lancet II (1958), 336-38
91. ---, HURLOCK, B. and PLEASE, N. W.: Plasma-insulin activity in diabetes mellitus. Lancet II (1955), 482-87
92. ---, ---: Estimation of plasma-insulin by the rat diaphragma method. Lancet I (1954), 68-70
93. WILLI, H.: Diabetes und Schwangerschaft (Kinder diabetischer Mütter). Gynaecologia 159 (1965), 234-69
94. YALOW, R. S., BERSON, S. A.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. Clin. Invest. 39 (1960), 1157-75
95. ---, ---: Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects. Determinations by a new sensitive immuno-assay technic. Diabetes (1960), 254-60

Herrn Prof. Dr. med. B. Knick danke ich für die Überlassung des Themas und für wertvolle Hinweise.

Für die eingehende Beratung beim statistischen Teil der Arbeit habe ich Herrn Prof. Dr. phil., Dr. med. S. Koller, Direktor des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz, und Herrn Dr. med. H.-J. Lange zu danken.

LEBENS LAUF

Am 23.4.1941 wurde ich, Kurt Georg Hering, als ältester von zwei Söhnen des Landwirts Johannes Hering und seiner Ehefrau Helene, geb. Wehmeyer, in Hellenhahn/Oberwesterwald geboren.

Im Herbst 1947 bin ich in die Volksschule in Hellenhahn eingeschult worden, die ich bis zum Herbst 1955 besuchte. Bis zu meinem Eintritt im Herbst 1956 in das Fidelis-Kolleg in Bensheim/Bergstraße war ich im elterlichen Betrieb beschäftigt. Ostern 1957 wechselte ich zur Ulrich von Hutten-Schule in Schlüchtern über, wo ich am 2.3.1961 das Abitur bestand.

Seit dieser Zeit studierte ich mit Ausnahme des SS 1964, während dem ich in Wien immatrikuliert war, in Mainz Medizin. Nach dem WS 1962 legte ich in die naturwissenschaftliche und nach dem SS 1963 die ärztliche Vorprüfung ab.

Am 20. Januar 1967 bestand ich das Medizinische Staatsexamen an der Universität Mainz.

